

Aus dem CharitéCentrum 15
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz

Habilitationsschrift

„Neuroendokrinologische und klinische Charakterisierung der Computerspielabhängigkeit“

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Olga Geisel

Eingereicht: Januar 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Anil Batra, Tübingen

2. Gutachterin: Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Göttingen

Inhalt

Abkürzungen.....	3
1. Einleitung.....	4
1.1 Historische Entwicklung der Computerspiel- und Internetabhängigkeit.....	4
1.2 Pathologisches Spielen	6
1.3 Substanzgebundene Abhängigkeiten	7
1.4 Konzepte und Kontroverse	9
1.5 Entstehung und Aufrechterhaltung	11
1.6 Neurobiologie	13
1.7 Neuroendokrinologische Befunde	14
1.7.1 Neurotrophine: Brain-Derived Neurotrophic Factor	14
1.7.2 Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	15
1.7.3 Appetitregulierendes System: Leptin	16
1.8 Zielsetzung der eigenen Arbeit.....	18
2. Eigene Arbeiten	20
2.1 „Altered serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with pathological gambling“	20
2.2 „Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with internet use disorder“	27
2.3 „Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder“	32
2.4 „Characteristics of social network gamers: results of an online survey“	40
2.5 „Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder“	46
3. Diskussion	52
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	58
5. Literaturangaben	60
Danksagung	68
Erklärung.....	69

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
APA	American Psychiatric Association
ARPANET	Advanced Research Projects Agency Network
AUD	Alcohol Use Disorder
AVP	Arginine Vasopressin
BDNF	Bran-Derived Neurotrophic Factor
VTA	Ventral Tegmental Area
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRHR1	Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	Gamma-Amino-Butyric-Acid
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
HTML	Hypertext Markup Language
ICD	International Classification of Diseases
IGD	Internet Gaming Disorder
I-PACE	Interaction-of-Person-Affect-Cognition-Execution
MRT	Magnetresonanztomografie
MMORPG	Massively Multiplayer Online Role-Playing Game
NAc	Nucleus accumbens
PG	Pathological Gambling
PVN	Nucleus paraventricularis
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der Computerspiel- und Internetabhängigkeit

Im Jahre 1968 entwickelte das *Massachusetts Institute of Technology* das sogenannte ARPANET (*Advanced Research Projects Agency Network*), ein redundantes Computernetzwerk, das einen Atomkrieg überstehen könnte (Pavri-Garcia, 2005). In den 1990-er Jahren, insbesondere nach der Entwicklung der *Hypertext Markup Language* (HTML) zur verbesserten Strukturierung eines dezentralen Computernetzes, entstand das Internet wie wir es heute kennen und ARPANET wurde abgeschaltet. In den folgenden Jahren entwickelte sich das Internet rasant weiter und einhergehend der private Dienstleistungs- und Unterhaltungssektor mit Beschäftigungsmöglichkeiten wie Einkaufen, Recherchieren, Audio- und Videoangeboten, sexuellen Inhalten, sozialen Netzwerken und insbesondere Spielen (Hilbert and Lopez, 2011). Vor 30 Jahren besaßen etwa 0,1 % der Haushalte in Deutschland einen Internetanschluss, aktuell hat etwa 90 % der deutschen Bevölkerung Zugang zum Internet, der zumeist über das Smartphone erfolgt (Statistisches Bundesamt, 2017).

Bereits Ende der 1990-er Jahre beobachtete die Psychologin K. Young Fälle einer problematischen Internetnutzung in Nordamerika (Young, 1998b) und veröffentlichte 1998 das Buch *Caught in the Net* (Young, 1998a). Dort beschreibt die Autorin Betroffene mit einem exzessiven und unkontrollierbaren Internetgebrauch, insbesondere Konsum von Spielen, sozialer Kommunikation und sexuellen Inhalten, die massive berufliche und private Konsequenzen hinnehmen mussten. K. Young nannte das Phänomen *Internet Addiction*, also eine Abhängigkeit vom Internet (Young, 1998b).

Im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte entwickelte sich das Internet gemeinsam mit der dazugehörigen Technik deutlich weiter. Gleichzeitig stieg die epidemiologische Bedeutung der problematischen Internetnutzung. So konnten Aboujaoude et al. im Jahre 2006 zeigen, dass 10 % der Amerikaner mindestens ein Kriterium problematischer Internetnutzung erfüllten (Aboujaoude et al., 2006). Aktuell liegt die Prävalenz der Computerspiel- und Internetabhängigkeit bei 12- bis 17-Jährigen in Deutschland bei etwa 6 %, bei jungen Erwachsenen bei etwa 3 % (Drogen- und Suchtbericht, 2018). Anwendungen wie *Twitter*®, *Facebook*® oder *WhatsApp*® erfahren jedoch eine derart breite Alltagsnutzung, dass mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz in der Zukunft zu rechnen ist (Montag et al., 2015). Trotz alarmierender Statistiken ist das klinische Konzept der problematischen Internetnutzung

durchaus umstritten. Es existiert weder Konsens über eine allgemein gebräuchliche Nomenklatur noch ein Erkrankungsmodell (Young and Brand, 2017).

Neben K. Young leisteten amerikanische Wissenschaftler wie D. Greenfield (Greenfield, 1999), M. Orzack (Orzack and Orzack, 1999) oder M. Griffiths (Griffiths, 2005, Griffiths and Hunt, 1998) entscheidende Vorarbeit anhand von Untersuchungen zu Verhalten im Internet sowie Explorationen psychiatrischer Komorbidität. Bis zum heutigen Zeitpunkt entstanden diverse deskriptive Analysen zur problematischen Internetnutzung. Sie beinhalten epidemiologische Erhebungen, klinische Charakterisierungen, Erfassung von Komorbidität sowie von Persönlichkeitsfaktoren (Armstrong et al., 2000, Caplan, 2002, Kubey et al., 2001, Morahan-Martin and Schumacher, 2000, Shapira et al., 2000, Young, 2018).

Ab 2008 wurde die Aufnahme der problematischen Internetnutzung in das überarbeitete Manual psychiatrischer Störungen der USA, das DSM-5 durch die amerikanische psychiatrische Gesellschaft (APA) erwogen (Block, 2008). Damals wurde der Begriff *Internet Use Disorder* implementiert und als Erkrankung diskutiert (Block, 2008). Schließlich erfolgte im Jahre 2013 die Aufnahme der *Internet Gaming Disorder* (IGD) in die Sektion III des DSM (APA, 2013). Bei der Sektion III handelt es sich um ein Kapitel für Störungen, die weiterer Forschung bedürfen (APA, 2013). Nach sorgfältiger Abwägung erachtete die APA die empirische Datenlage zu den anderen Formen des problematischen Internetgebrauchs, wie zum Beispiel bei sozialer Kommunikation oder Nutzung sexueller Inhalte, als nicht ausreichend um diese als explizites Störungsbild in das DSM-5 aufzunehmen (APA, 2013). Die diagnostischen Kriterien der APA für das *Internet Gaming Disorder* lauten wie folgt (APA, 2013). Mehr als fünf der untenstehenden Symptome sollten innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten sein:

- „*Preoccupation with gaming*
- *Withdrawal symptoms when gaming is taken away or not possible (sadness, anxiety, irritability)*
- *Tolerance, the need to spend more time gaming to satisfy the urge*
- *Inability to reduce playing, unsuccessful attempts to quit gaming*
- *Giving up other activities, loss of interest in previously enjoyed activities due to gaming*
- *Continuing to game despite problems*

- *Deceiving family members or others about the amount of time spent on gaming*
- *The use of gaming to relieve negative moods, such as guilt or hopelessness*
- *Risk, having jeopardized or lost a job or relationship due to gaming“ (APA, 2013)*

Im Folgenden wird der englische Ausdruck *Internet Gaming Disorder* aufgrund seiner bisher nicht ausreichenden Konventionalisierung in der deutschen Sprache mit Computerspielabhängigkeit übersetzt. Es handelt sich hierbei nicht um eine exakte Übersetzung, diese würde lauten: Störung durch Spielen von Internetspielen. Der Begriff Computerspielabhängigkeit wird jedoch im deutschen Drogen- und Suchtbericht benutzt und ist gebräuchlich (Drogen- und Suchtbericht, 2018).

1.2 Pathologisches Spielen

Die APA entschied zudem, das pathologische Spielen in die Sektion für Abhängigkeitserkrankungen zu verlagern, um die Ähnlichkeit zu substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen zu betonen. Das DSM-5 definiert das pathologische Spielen durch andauerndes und wiederkehrendes Spielverhalten, im Rahmen dessen mindestens vier der folgenden Kriterien innerhalb eines Jahres erfüllt sein müssen (APA, 2013):

- *„Need to gamble with increasing amount of money to achieve the desired excitement*
- *Restless or irritable when trying to cut down or stop gambling*
- *Repeated unsuccessful efforts to control, cut back on or stop gambling*
- *Frequent thoughts about gambling (such as reliving past gambling experiences, planning the next gambling venture, thinking of ways to get money to gamble)*
- *Often gambling when feeling distressed*
- *After losing money gambling, often returning to get even (referred to as “chasing” one’s losses)*
- *Lying to conceal gambling activity*
- *Jeopardizing or losing a significant relationship, job or educational/career opportunity because of gambling*
- *Relying on others to help with money problems caused by gambling“ (APA, 2013)*

Eine wichtige Unterscheidung des pathologischen Spielens zur Computerspielabhängigkeit ist das ausschließliche Spielen um Geld. Dieses kann an Automaten, im Casino oder im Internet stattfinden. Das in Deutschland noch gültige Klassifikationssystem *International Classification*

of Diseases 10 (ICD-10) listet das pathologische Spielen aktuell in der Kategorie „Abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle“, gemeinsam mit Störungen wie pathologisches Brandstiften oder pathologisches Stehlen (WHO, 1994). Eine Einordnung die verdeutlicht, dass auch bei diesem, der Computerspielabhängigkeit klinisch ähnlichem aber länger als Erkrankung anerkanntem Störungsbild, keine abschließende Einigung bei der Zuordnung der Entität besteht (WHO, 1994). Allerdings listet das im Jahre 2018 vorgestellte ICD-11 das pathologische Spielen als eine nicht substanzgebundene Abhängigkeit (WHO, 2018).

Studienergebnisse der letzten Jahre verdeutlichen Analogien der pathophysiologischen Grundlagen des pathologischen Spielens und substanzgebundenen Abhängigkeiten (Frascella et al., 2010). So zeigen klinische (Tavares et al., 2005) und genetische (Slutske et al., 2000) Studien, insbesondere zu Alterationen des dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystems, Ähnlichkeit zu den substanzgebundenen Abhängigkeiten beim pathologischen Spielen (Brewer and Potenza, 2008, Reuter et al., 2005).

1.3 Substanzgebundene Abhängigkeiten

Im Rahmen der aktuellen Diskussion um die ätiologische Zuordnung des pathologischen Spielens sowie der Computerspiel- und Internetabhängigkeit werden beide häufig mit den substanzgebundenen Abhängigkeiten verglichen (Kuss and Griffiths, 2012). Im DSM-5 wurde die Nomenklatur der substanzgebundenen Abhängigkeiten vereinheitlicht. Das DSM-5 listet die *Gambling Disorder* (pathologisches Spielen), *Internet Gaming Disorder* (Computerspielabhängigkeit) und *Substance Use Disorders*, übersetzbar mit „Substanzgebrauchsstörungen“ (APA, 2013), die bereits einer in der Nomenklatur erkennbare Analogie aufweisen. Während das ICD-10 weiterhin zwei separate Störungsbilder, den „schädlichen Gebrauch“ und die „Abhängigkeit“ (WHO, 1994) in Zusammenhang mit Substanzkonsum führt, wurden im DSM-5 beide Diagnosen zu einer Störung zusammengefasst und in drei Schweregrade, je nach Anzahl der vorliegenden, untenstehenden Kriterien eingeteilt (Rumpf, 2011, APA, 2013). Ab dem Vorliegen von zwei der elf Kriterien innerhalb eines Jahres wird eine Substanzgebrauchsstörung diagnostiziert.

- *„Using more of a substance than planned, or using a substance for a longer interval than desired*
- *Inability to cut down despite desire to do so*

- *Spending substantial amount of the day obtaining, using, or recovering from substance use*
- *Cravings or intense urges to use*
- *Repeated usage causes or contributes to an inability to meet important social, or professional obligations*
- *Persistent usage despite user's knowledge that it is causing frequent problems at work, school, or home*
- *Giving up or cutting back on important social, professional, or leisure activities because of use*
- *Using in physically hazardous situations, or usage causing physical or mental harm*
- *Persistent use despite the user's awareness that the substance is causing or at least worsening a physical or mental problem*
- *Tolerance: needing to use increasing amounts of a substance to obtain its desired effects*
- *Withdrawal: characteristic group of physical effects or symptoms that emerge as amount of substance in the body decreases“ (APA, 2013)*

Konzepte zur Entstehung und Aufrechterhaltung substanzgebundener Abhängigkeiten beruhen aktuell auf der Annahme, dass ein belohnungsassoziiertes Lernen durch ein mesolimbisches Verstärkersystem im zentralen Nervensystem (ZNS) stattfindet (Robinson and Berridge, 2008). Dieses mesolimbische System projiziert vom ventralen Tegmentum (VTA) in das ventrale Striatum, insbesondere zum Nucleus accumbens (NAc) sowie zum präfrontalen Kortex und dem Hippocampus (Robinson and Berridge, 1993). Neben der dopaminergen Transmission spielen Gammaaminobuttersäure (GABA)-erge, serotonerge und glutamaterge Projektionen eine besondere Rolle (Koob, 2013a, Koob, 2013b, Robinson and Berridge, 1993). Das als *Incentive Sensitization Theory of Addiction* bezeichnete Modell beschreibt ferner die Sensibilisierung des mesolimbischen dopaminergen Systems durch Wiederholung eines bestimmten belohnungsassoziierten Verhaltens, mit Entstehung von Verlangen nach der Substanz sowie eines zeitstabilen Gedächtnissystems durch den Substanzgebrauch (Robinson and Berridge, 2008, Robinson and Berridge, 1993, Berridge and Robinson, 2016).

Mittlerweile bestätigen die Ergebnisse vieler Studien die beschriebenen Modelle zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer Abhängigkeit. Besonders gut untersucht ist die Dysfunktion des dopaminergen mesolimbischen Systems bei der Alkoholabhängigkeit (Wrase

et al., 2007, Beck et al., 2009, Martinez et al., 2005, Charlet et al., 2013, Koob and Volkow, 2016).

1.4 Konzepte und Kontroverse

Die obenstehende Einführung in die Konzeptualisierung substanzgebundener Abhängigkeiten sowie des pathologischen Spielens ist wesentlich für das Verständnis der Argumentationsgrundlage der anhaltend kontroversen Diskussion um die Einordnung der Computerspiel- und Internetabhängigkeit. So führen Young und Brand, Vorreiter*innen auf dem Gebiet der Computerspiel- und Internetabhängigkeit in einer aktuellen Veröffentlichung das Folgende aus (Young and Brand, 2017). Einige Autor*innen nehmen von einer Konzeptualisierung als eine nicht substanzgebundene Abhängigkeit deutlich Abstand. So argumentieren Kardefelt-Winther et al. für eine neutrale Nomenklatur der Störung im Sinne eines „unkontrollierten Online-Verhaltens“ (Kardefelt-Winther, 2014, Kardefelt-Winther et al., 2017). Andererseits bekräftigen aktuelle bildgebende Untersuchungen trotz heterogener Ergebnisse durchaus eine pathophysiologische Ähnlichkeit der Computerspiel- und Internetabhängigkeit zu substanzgebundenen Abhängigkeiten, wie in einer aktuellen Veröffentlichung von Weinstein zusammengefasst (Weinstein, 2017). Sigerson et al., zeigten mit einer Fragebogenstudie zu Verhaltensauffälligkeiten, dass nicht substanzgebundene Abhängigkeiten intern eine höhere Überlappung aufweisen als substanzgebundene Abhängigkeiten, weswegen sich die Forschergruppe für eine eigene Kategorisierung sogenannter Verhaltenssüchte aussprach (Sigerson et al., 2017). Nicht substanzgebundene Abhängigkeiten variieren zwar untereinander stark, werden jedoch gemeinsam im DSM-5 gelistet (Shmulewitz et al., 2015). Starcevic et al. diskutierten die wesentliche Problematik einer Unterscheidung zwischen einer Abhängigkeit „im Internet“ und „vom Internet“ (Starcevic, 2013, Starcevic and Berle, 2013). Das Konzept implementiert das Internet lediglich als Medium für abhängiges oder problematisches Verhalten, ohne dass es selbst kausal an einer Abhängigkeit beteiligt wäre. Dennoch plädiert K. Young im Rahmen ihrer aktuellen Veröffentlichungen für das Abhängigkeitskonstrukt bei der Computerspiel- und Internetabhängigkeit, da es aus Ihrer Sicht ein sinnvolles Erkrankungsmodell darstelle, das zudem erfolgversprechende Möglichkeiten zur Entwicklung verhaltenstherapeutischer Manuale biete (Young, 2017, Young, 2018, Young and Brand, 2017).

Um die vielen, hier lediglich zusammenfassend angeschnittenen Fragen zur Konzeptualisierung der Computerspiel- und Internetabhängigkeit in Zukunft mit reliablen und validen Studienergebnissen beantworten zu können, wäre zunächst eine Vereinheitlichung des Studiendesigns anzustreben. Hierbei wesentlich wäre das Generieren von Hypothesen anhand von Erkrankungsmodellen vor Studienbeginn aber auch die Schaffung einer einheitlichen Nomenklatur, einheitlicher Messinstrumente, diagnostischer Kriterien und Outcome-Parameter (Kardefelt-Winther, 2017, Van Rooij and Kardefelt-Winther, 2017, Billieux et al., 2017, Young and Brand, 2017).

Ein wesentlicher Schritt für den deutschsprachigen Raum war die Entscheidung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), das *Gaming Disorder* oder Computerspielabhängigkeit von sowohl Online- als auch Offlinespielen dem ab 2022 gültigen Klassifikationssystem ICD-11 im Jahre 2018 hinzuzufügen (WHO, 2018). Die WHO ordnete das Störungsbild, zusammen mit dem pathologischen Spielen als nicht substanzgebundene Abhängigkeit ein. Hiermit wurde ferner eine zukünftige Möglichkeit einer mit den Krankenkassen abrechenbaren Diagnosestellung und Therapie der Computerspielabhängigkeit in Deutschland geschaffen, die bislang nicht existiert (WHO, 2018, Rumpf et al., 2018). Diese Entscheidung stieß auf eine, im Lichte der oben beschriebenen Diskussion, zu erwartende kontroverse Reaktion bei Klinikern und Wissenschaftlern. Autor*innen aus immerhin 36 wissenschaftlichen Einrichtungen plädierten für Vorsicht bei der Konzeptualisierung der Computerspielabhängigkeit als Erkrankung (van Rooij et al., 2018). Van Rooij et al. führten aus, dass ein vorschnelles Erkrankungskonzept zum Missbrauch führen könnte und eine unnötige Stigmatisierung der Betroffenen verursache. Die Autor*innen erkennen den Leidensdruck der Betroffenen sehr wohl an, halten jedoch aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse für nicht ausreichend, um die Computerspielabhängigkeit als eigenständige Krankheit anzuerkennen. Ebenso wie Starcevic et al. argumentieren van Rooij et al. mit dem Internet als möglichem Medium zum Ausagieren anderweitiger psychiatrischer Symptomatik (Starcevic, 2013, Van Rooij and Kardefelt-Winther, 2017).

Eine Gegendarstellung publizierten 55 Autorinnen und Autoren (Rumpf et al., 2018). Sie betonten ebenso den Leidensdruck der Betroffenen und steigende Zahlen an Patientinnen und Patienten im Bereich der Computerspiel- und Internetabhängigkeit. Rumpf et al. führten ferner aus, dass die inkonsistente Studienlage kein Grund zur Annahme sei, dass es sich bei der Computerspiel- und Internetabhängigkeit nicht um eine Erkrankung handele. Ganz im

Gegenteil entstehe erst nach einer Aufnahme in das ICD-11 die Möglichkeit, das Studiendesign auf diesem Gebiet zu verbessern. Rumpf et al. betonten zudem, dass die Autorengruppe von Rooji et al. mehrheitlich keine klinisch arbeitenden Ärzte oder Psychologen seien, sondern vorwiegend in theoretischen Gebieten wie den Kommunikationswissenschaften oder Computerspieldesign tätig und somit die klinische Praxis weniger kennen würden (Rumpf et al., 2018).

1.5 Entstehung und Aufrechterhaltung

Das Kapitel orientiert sich didaktisch an einer aktuellen Veröffentlichung von Young und Brand (Young and Brand, 2017). Die Forschergruppen um Griffiths (Griffiths, 2005) sowie Dong und Potenza (Dong and Potenza, 2014) leisteten wesentliche Vorarbeiten bei der Entwicklung kognitiv-behavioraler Störungsmodelle der Computerspiel- und Internetabhängigkeit. Brand et al. stellten im Jahre 2014 ein Drei-Phasen-Modell der Computerspiel- und Internetabhängigkeit vor. In der ersten Phase bestünde ein normaler Internetgebrauch, der in der zweiten Phase zunehmend in einen unkontrollierten aber generell unspezifischen, übermäßigen Gebrauch des Internets überginge (Brand et al., 2014b, Brand et al., 2014a). In der dritten Phase zeigten Betroffene ein spezifisches abhängiges Internetverhalten, das auf die individuelle Anwendung, so zum Beispiel auf Computerspiele begrenzt sei. Im Rahmen des zunächst normalen Internetgebrauchs in der ersten Phase bestünden viele Möglichkeiten einer Realitätsflucht und somit Bewältigung unangenehmer Alltagssituationen. Der gesunde Internetgebrauch sei vom Beenden der Nutzung gekennzeichnet, sobald individuelle Gebrauchsziele erfüllt würden (Brand et al., 2014a). In der zweiten Phase führten psychopathologische Vulnerabilitäten sowie dysfunktionale Bewältigungsstrategien zum unkontrollierten Übergebrauch des Internets. In der dritten Phase des Modells von Brand führen individuelle Motive zu spezifischen Beschäftigungen im Internet und es beginne sodann die spezifische Abhängigkeit. Im Jahre 2016 entwickelten Brand et al. das beschriebene Modell weiter und stellten das sogenannte *Interaction of Person Affect Cognition Execution* (I-PACE) Modell vor (Brand et al., 2016). Es handelt sich um eine modifizierte und erweiterte Version des Drei-Phasen Modells im Sinne eines Prozesses, der die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Computerspiel- und Internetabhängigkeit kognitiv-behavioral beschreibt. Zunächst implementiert das I-PACE Modell nach Brand et al. prädisponierende (neurobiologische aber auch psychische Merkmale), moderierende

(Bewältigungsstrategien, Einstellung zum Internet) und mediierende (affektive und kognitive Reaktionen auf situative Reize, reduzierte Inhibitionskontrolle) Variablen. Die Assoziationen würden in Konditionierungsprozessen gefestigt, die Identifikation dieser Variablen biete verhaltenstherapeutische Ansätze (Brand et al., 2016).

Andere Studien untersuchten die Frage, warum Computerspiele belohnend wirken können. Hierbei fanden die Autor*innen Choi et al., dass Onlinerollenspieler*innen überwiegend daran interessiert seien, die Fähigkeiten ihrer Spielfigur zu steigern um Gewinnerlebnisse und Anerkennung zu generieren (Choi and Kim, 2004). Weitere belohnende Elemente seien Erfolg im Spiel, die Möglichkeit zur Realitätsflucht (Kuss and Griffiths, 2012), die emotionale Bindung an eine Spielfigur (Young, 2015), soziale Kommunikation und Bindungen im Spiel (Cole and Griffiths, 2007) sowie neue Entdeckungen (De Grove et al., 2016). Yee et al. schlugen im Jahre 2006 ein Drei-Faktoren Belohnungsmodell vor, bestehend aus *Achievement*, *Immersion* und *Social Aspects*, auf Deutsch: Erfolg, Eintauchen und soziale Aspekte vor, das die Spieler*innenmotivation lenke (Yee, 2006).

Neben aufrechterhaltenden Faktoren beschäftigen sich aktuelle Veröffentlichungen ebenso mit prädisponierenden Faktoren. Zadra et al. untersuchten das Vorliegen von Persönlichkeitsstörungen im Rahmen der Computerspiel- und Internetabhängigkeit und fanden, dass Cluster C Persönlichkeitsstörungen bei männlichen Patienten signifikant mit Internetabhängigkeit korrelierten (Zadra et al., 2016). Auch die Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals Selbstbestimmtheit sei wesentlich für die Entwicklung einer Computerspiel- und Internetabhängigkeit (Sariyska et al., 2014). Ein weiterer, im Zusammenhang mit der Computerspiel- und Internetabhängigkeit diskutierter Persönlichkeitsfaktor ist die sogenannte Alexithymie, auf Deutsch auch mit Gefühlskälte oder Gefühlsblindheit beschrieben (De Berardis et al., 2009). Bonnaire et al. zeigten in einer aktuellen Studie Assoziationen von Alexithymie, Depression und Angst mit einer Computerspielabhängigkeit, wobei Alexithymie eher bei abhängigen Kampfspiele*innen im Vordergrund stand, während ängstliche Symptomatik eher bei abhängigen Rollenspieler*innen vertreten war (Bonnaire and Baptista, 2018).

Neben disponierenden Persönlichkeitsmerkmalen spielen komorbide psychiatrische Symptome oder Erkrankungen bei der Computerspielabhängigkeit eine wesentliche Rolle. So ist die Störung insbesondere mit depressiver, ängstlicher Symptomatik sowie dem

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) assoziiert (Torres-Rodriguez et al., 2018, Weinstein and Lejoyeux, 2010, Wang et al., 2018, Han et al., 2018, Wang et al., 2017, Liu et al., 2018, Brand et al., 2014a), wie unter anderem aus einer aktuellen Metaanalyse über 21 Studien mit insgesamt 53.889 untersuchten Fällen hervorgeht (Gonzalez-Bueso et al., 2018).

1.6 Neurobiologie

In den letzten Jahren entstanden verschiedene Studien zu neurobiologischen Korrelaten der Computerspiel- und Internetabhängigkeit. Genetische Untersuchungen ergaben eine Beteiligung von Genen der dopaminergen Transmission bei Computerspielabhängigen (Han et al., 2007), zudem von Genen der serotonergen (Lee et al., 2008) und cholinergen Transmission (Jeong et al., 2017). Die Studienergebnisse sind insgesamt jedoch heterogen (Vink et al., 2016, Hahn et al., 2017). Dennoch ähneln die erhobenen Befunde bei Computerspiel- und Internetabhängigen denen bei psychiatrischen Erkrankungen (Egervari et al., 2018) und insbesondere den genetischen Untersuchungen bei substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen sowie dem pathologischen Spielen (Nautiyal et al., 2017).

Bildgebende Untersuchungen im Rahmen der Computerspielabhängigkeit weisen zusammenfassend den substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen ähnliche Befunde auf (Weinstein, 2017, Kuss and Griffiths, 2012). Weinstein führt in einer aktuellen Übersichtsarbeit aus, dass Untersuchungen mittels Magnetresonanztomografie strukturelle und funktionelle Alterationen im Belohnungssystem aber auch in Zusammenhang mit Verlangen nach Spielen bei Computerspielabhängigen zu finden waren. Zudem zeigte sich, neben anderen Befunden, eine Störung der Exekutivfunktionen die mit der häufigen Komorbidität der Störung mit Depression und ADHS in Zusammenhang stehen könnte (Weinstein, 2017). Ein systematisches Literaturreview von Kuss et al. fand zunächst 853 Studien zu neurobiologischen Korrelaten der Computerspielabhängigkeit, jedoch konnten nur 23 zur Auswertung kommen. Das Review zeigte, dass signifikante Abweichungen bei Computerspielabhängigen im Vergleich zu Gesunden auftraten. Diese betrafen zum Beispiel die Inhibitionskontrolle, Emotionsregulation, die Funktion des präfrontalen Kortex, das Arbeitsgedächtnis und Alterationen des Belohnungssystems (Kuss and Griffiths, 2012). Die Autor*innen schlussfolgerten, dass nicht substanzgebundene Abhängigkeiten wie die

Computerspielabhängigkeit viele neurobiologische Ähnlichkeiten zu substanzgebundenen Abhängigkeiten zeigen (Kuss and Griffiths, 2012).

1.7 Neuroendokrinologische Befunde

Neben bildgebenden Untersuchungen bei psychiatrischen Erkrankungen stehen der Suche nach messbaren körperlichen Veränderungen laborchemische Bestimmungen zur Verfügung. Von besonderer Relevanz für die vorliegende Habilitationsschrift sind die sich mehrenden Befunde alterierter Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), des appetitregulierenden Systems und neurotropher Faktoren bei Betroffenen substanzgebundener Abhängigkeiten (Holsboer and Ising, 2010, Pierce and Bari, 2001, Figlewicz, 2016). Untenstehend werden die für diese Habilitationsschrift besonders relevanten Botenstoffe aus den drei genannten Systemen vorgestellt.

1.7.1 Neurotrophine: Brain-Derived Neurotrophic Factor

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ist ein Protein der Neurotrophin-Familie. Neurotrophine beteiligen sich an der Modulation synaptischer Plastizität, der Neurotransmitter-Freisetzung sowie der Axon- und Dendritenmorphologie (Chao, 2003). Sowohl präklinische als auch klinische Untersuchungen konnten eine Beteiligung von BDNF an der Entwicklung und Aufrechterhaltung substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen, so zum Beispiel im Rahmen von Cocaingebrauch nachweisen (Corominas et al., 2007). Präklinische Studien zeigten, dass BDNF an der Ernährung und dem Wachstum ausgewachsener dopaminerger Neurone im Mittelhirn beteiligt ist und die Ausschüttung von Dopamin beeinflussen kann (Akaneya et al., 1995). Weitere Studien deuten daraufhin, dass BDNF Einfluß auf die Transmission im Belohnungssystem nehmen könnte, insbesondere über eine Modulation der Projektionswege im VTA oder NAc und hierüber die Motivation, Substanzen zu konsumieren beeinflussen könnte (Bolanos and Nestler, 2004, Pierce and Bari, 2001, Russo et al., 2009, Pu et al., 2006). Logrip et al. fand erniedrigte kortikale BDNF-Konzentrationen in Mäusen, die chronisch Alkohol konsumierten (Logrip et al., 2009). Untersuchungen an Ratten zeigten eine Assoziation zwischen einer reduzierten BDNF-Genexpression und einem erhöhten Alkoholkonsum, eine gesteigerte BDNF-Genexpression führte zu einem Rückgang des Alkoholkonsums. Joe et al. fanden erniedrigte BDNF-Plasmawerte in seit 30 Tagen abstinenten Patienten mit Alkoholabhängigkeit (Joe et al., 2007). Dagegen zeigten Lee et al. erhöhte BDNF Werte in alkoholabhängigen Patienten nach 24-

stündiger Abstinenz von Alkohol (Lee et al., 2009). Costa et al. konnten zeigen, dass bei sechs Monate abstinenten alkoholabhängigen Patienten BDNF-Serumwerte signifikant erhöht waren und interpretierten ihre Befunde im Sinne einer Beteiligung von BDNF an langfristiger Abstinenzhaltung im Rahmen der Alkoholabhängigkeit (Costa et al., 2011). Zusammenfassend existiert aktuell sowohl präklinische als auch klinische Hinweise für eine Beteiligung von BDNF an der Entstehung und Aufrechterhaltung von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen, woraus sich eine der Fragestellungen der untenstehenden Originalarbeiten ableitet: Wenn die Computerspielabhängigkeit und das pathologische Spielen nicht substanzgebundene Abhängigkeiten darstellen, lassen sich auch im Rahmen dieser Störungen alterierte BDNF-Serumwerte messen?

1.7.2 Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse, erfolgt über zentrale Neuronenverbindungen aus der Amygdala, dem Hippocampus und Hypothalamus, die in den paraventriculären Nukleus (PVN) des Hypothalamus projizieren (Plotsky et al., 1987). Im PVN erfolgt sodann eine erhöhte Transkription von Arginin Vasopressin (AVP) und des Corticotropinreisetzenden Hormons (Angulo et al., 1991). AVP und Corticotropin (CRH) ihrerseits stimulieren die Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse, das in Folge eine Kortisolproduktion aus der Nebennierenrinde anregt (Plotsky et al., 1987). Der Kreislauf unterliegt einem negativen Feedback-Mechanismus (Herman et al., 2012). Die Hormone der HHN-Achse werden bereits seit längerem als Modulatoren neuronaler Funktionen diskutiert (Holsboer and Ising, 2010). Veränderungen der HHN-Achse seien mit affektiven Erkrankungen assoziiert (Fernandez-Guasti et al., 2012, Holsboer and Ising, 2010). Auch bei substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen sind Veränderungen der HHN-Achse belegt (Nawata et al., 2012, Vinson and Brennan, 2013). Präklinische Studien an Mäusen zeigten, dass eine Aktivierung der HHN-Achse mit Cocainverlangen korrelierte (Ambroggi et al., 2009). Eine Untersuchung beschäftigte sich mit Effekten eines nicht-selektiven CRH Rezeptor-Antagonisten auf Metamphetamin-Konsumverhalten bei Ratten und konnte zeigen, dass der Antagonist den Konsum unterbinden konnte, was als eine Reduktion von Verlangen nach Suchtmitteln bei Inhibition der HHN-Achse interpretiert wurde (Nawata et al., 2012). Blomeyer et al. fanden, dass die Ausprägung des *Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1*-Gens (CRHR1) mit stressassoziierten Lebensereignissen zusammenhängt und diese Assoziation die Entwicklung

eines erhöhten Alkoholkonsums bei Adoleszenten vorhersagen könnte (Blomeyer et al., 2013). Zhou et al. zeigten eine ansteigende AVP-Genexpression im Rahmen einer Entzugsphase cocainabhängiger Ratten (Zhou et al., 2011). Glahn et al. zeigten signifikant erniedrigte AVP-Blutwerte und Alterationen der AVP-Genexpression bei alkoholabhängigen Patienten im Rahmen einer Entgiftungsbehandlung (Glahn et al., 2013, Glahn et al., 2014).

Einige Forschergruppen gehen davon aus, dass Glukokortikoide substanzgebundene Abhängigkeiten über eine Modulation konsumassozierten Verhaltens fördern können (Marinelli and Piazza, 2002, Robinson and Berridge, 1993, Robinson and Berridge, 2008, Vinson and Brennan, 2013, De Jong and De Kloet, 2004, Goodman, 2008). Alexander et al. zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen der Aktivität der HHN-Achse und Dopaminfreisetzung im Belohnungssystem (Alexander et al., 2011), das eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen spielt (Koob and Volkow, 2010, Robinson and Berridge, 1993). Möglicherweise regulieren Glukokortikoide über spezifische Rezeptoren im NAc die Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System und somit die Reaktion eines Organismus auf Substanzkonsum (Marinelli and Piazza, 2002).

Zusammenfassend zeigen wissenschaftliche Untersuchungen der vergangenen Jahre eine Beteiligung der HHN-Achse an der Pathophysiologie verschiedener substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen, sodass eine weitere Fragestellung der untenstehenden Originalarbeiten lautet: Liegen bei computerspielabhängigen Patienten und Patienten mit pathologischem Spielen den substanzgebundenen Abhängigkeiten vergleichbare Alterationen der HHN-Achse vor?

1.7.3 Appetitregulierendes System: Leptin

Das Protein Leptin ist an der Appetitregulation und Energiebilanzierung des menschlichen Körpers beteiligt (Campfield et al., 1996, Campfield et al., 1995, Kiefer et al., 2005, Pellemounter et al., 1995). Es wird im weißen Fettgewebe gebildet, in den Blutkreislauf sezerniert und kann über spezifische Bindungsproteine die Blut-Hirn-Schranke passieren (Campfield and Smith, 1998). Indem es das Gefühl der Sättigung erhöht, kann Leptin die Nahrungszufuhr über eine Interaktion mit dem Hypothalamus sowie anderen Hirnregionen reduzieren (Pellemounter et al., 1995). Es moduliert die Aktivität der HHN-Achse (Heiman et al., 1997). Leptinrezeptoren finden sich an dopaminergen Neuronen im VTA und NAc

(Figlewicz et al., 2003, Hommel et al., 2006). Diese legen eine Beteiligung von Leptin an der Regulation des mesolimbischen Belohnungssystems bei der Nahrungsaufnahme nahe (Fulton et al., 2006, Grosshans et al., 2012, Kiefer et al., 2001b, Palmiter, 2007, von der Goltz et al., 2010). So konnten Berridge et al. in einer Studie regulatorische Effekte von Leptin auf das Hungergefühl nachweisen (Berridge, 1996). Aber auch Assoziationen zwischen Leptinwerten und Verlangen nach Suchtmitteln konnten bereits gezeigt werden, so zum Beispiel bei Alkoholabhängigkeit (Kiefer et al., 2005, Kiefer et al., 2001b, Hillemacher et al., 2007) und Nikotingebrauch (von der Goltz et al., 2010). Kiefer et al. fanden positiv assoziierte Leptin-Blutwerte mit selbstgeschätztem Verlangen nach Alkohol im Rahmen einer stationären Alkoholentgiftungsbehandlung (Kiefer et al., 2001a). Ähnliche Befunde fanden von der Goltz et al. bei nikotinabhängigen Patient*innen im frühen Entzugsstadium (von der Goltz et al., 2010). Martinotti et al. konnten einen direkten Zusammenhang zwischen Cocainverlangen und Cocaingebrauch mit Leptinblutwerten bei abhängigen Patient*innen feststellen (Martinotti et al., 2017).

Zusammenfassend existieren Hinweise für eine Beteiligung von Leptin an der Entstehung und Aufrechterhaltung substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen. Eine Hypothese könnte sein, dass Leptin an regulatorischen Prozessen einer Suchtmittel-Inkorporation beteiligt ist. Für eine untenstehende Originalarbeit wurde somit die Fragestellung formuliert, ob bei den als nicht substanzgebundene Abhängigkeiten diskutierten Störungen pathologisches Spielen und Computerspielabhängigkeit Alterationen von Leptinblutwerten zu finden sind, obwohl keine Suchtmittel-Inkorporation stattfindet.

1.8 Zielsetzung der eigenen Arbeit

Gegenwärtig ist die Konzeptualisierung der Computerspiel- und Internetabhängigkeit nicht abgeschlossen. Wie obenstehend beschrieben, existieren sowohl klinische als auch bildgebende Ähnlichkeiten zu den substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen und dem pathologischen Spielen. Diese Habilitationsschrift basiert auf Originalarbeiten, die sich mit einer weiteren Charakterisierung des Subtypus Computerspielabhängigkeit beschäftigen. Diese erfolgte zunächst über eine Online-Befragung eines nicht-klinischen, homogenen Kampfspieler*innenkollektivs. Vier weitere hier vorgestellte Originalarbeiten beinhalten Untersuchungen zu Alterationen der oben beschriebenen Botenstoffe BDNF, des appetitregulierenden Polypeptids Leptin sowie den Hormonen der HHN-Achse bei männlichen Patienten mit Computerspielabhängigkeit und pathologischem Spielen. Unsere hierzu bearbeiteten Fragestellungen stellten eine neu- und damals einzigartige Vorarbeit auf der Suche nach laborchemisch erfassbaren Biomarkern der Computerspielabhängigkeit und des pathologischen Spielens dar.

Die Hypothesen der in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Pilotuntersuchungen leiteten sich aus der vermuteten pathophysiologischen Ähnlichkeit zwischen substanzgebundenen und nicht substanzgebundenen Abhängigkeiten ab. In der Annahme, dass es sich bei der Computerspielabhängigkeit und dem pathologischen Spielen um nicht substanzgebundene Abhängigkeiten handelt, müssten, aufgrund ähnlicher Pathomechanismen bei diesen Störungen ebenso messbare Alterationen der Blutwerte der Hormone der HHN-Achse sowie von BDNF und Leptin zu finden sein. Bei aktiver Abhängigkeit würden wie – im Sinne einer kompensatorischen Gegenregulation des ZNS – hypothetisch erhöhte BDNF-Werte der Betroffenen erwartet werden. Zudem würde eine positive Korrelation von Verlangen nach dem Suchtmittel mit Leptin sowie eine Unterdrückung der HHN-Achse auftreten. Zur Prüfung der hypothetischen Annahme beinhaltete die Studienplanung eine Bestimmung der oben genannten Botenstoffe im Blut männlicher Patienten mit Computerspielabhängigkeit sowie Patienten mit pathologischem Spielen und jeweils gesunden Kontrollprobanden.

Eine der hier vorgestellten Originalarbeiten beschreibt die Ergebnisse der von uns durchgeführten Online-Befragung eines homogenen nicht-klinischen Kollektivs von Spieler*innen eines Kampffrollenspiels. Wir entschieden uns zu diesem Vorgehen, da im Rahmen unserer Suchtsprechstunde nicht genügend Patient*innen mit

Computerspielabhängigkeit ohne andere psychiatrische Komorbiditäten zu weiteren Studien zu finden waren. Unsere Hypothese leitete sich aus den oben beschriebenen Untersuchungen anderer Forschergruppen zu Depression und Alexithymie bei Computerspiel- und Internetabhängigkeit ab. Wir nahmen an, dass in einem nicht-klinischen Kollektiv sowohl depressive Symptomatik als auch Alexithymie häufig zu finden sein müssten und der Anteil von Internetabhängigen mit Depression signifikant höher sein müsste. Zudem sollte diese Studie explorativ die Prävalenz der Störung im benannten Kollektiv sowie andere psychiatrische Auffälligkeiten untersuchen.

Es folgen die Fragestellungen im Einzelnen:

1. Gibt es eine, vergleichbar zu den substanzgebundenen Abhängigkeiten geartete, Alteration des Neurotrophins BDNF bei Patienten mit pathologischem Spielen?
(Arbeit 1)
2. Gibt es eine, vergleichbar zu den substanzgebundenen Abhängigkeiten geartete, Alteration des Proteins BDNF bei Patienten mit Computerspielabhängigkeit?
(Arbeit 2)
3. Bestehen Alterationen der Hormone der HHN-Achse bei Patienten mit aktiver Computerspielabhängigkeit sowie bei Patienten mit aktivem pathologischem Spielen?
(Arbeit 3)
4. Wie ist die Prävalenz der Computerspielabhängigkeit, psychiatrische Komorbidität und Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals Alexithymie in einem nicht-klinischen Kampfspielerkollektiv?
(Arbeit 4)
5. Gibt es Alterationen von Leptinplasmawerten bei Patienten mit Computerspielabhängigkeit, pathologischem Spielen und Alkoholabhängigkeit?
(Arbeit 5)

2. Eigene Arbeiten

2.1 „Altered serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with pathological gambling”

Geisel O, Banas R, Hellweg R, Müller CA. Altered serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with pathological gambling.

European Addiction Research, 2012. 18(6): 297-301.

<https://doi.org/10.1159/000338281>

Im Rahmen der Suche nach Biomarkern bei dem pathologischen Spielen verglich diese Pilotstudie BDNF-Serumwerte bei männlichen Patienten mit pathologischem Spielen mit gesunden Kontrollprobanden. Es zeigte sich, dass die BDNF-Serumwerte aktiv spielender Patienten mit pathologischem Spielen signifikant erhöht gegenüber gesunden Kontrollprobanden waren. Der Befund stützt die Hypothese einer Ähnlichkeit des pathologischen Spielens zu substanzgebundenen Abhängigkeiten und spricht für die Einordnung als nicht substanzgebundene Abhängigkeitserkrankung (die im DSM-5 erst 2013 erfolgte). Der nachfolgende Text entspricht dem *Abstract* der oben zitierten Arbeit.

“BACKGROUND: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays important roles in neurotransmitter release and synaptic plasticity and has been hypothesized to be involved in the development and maintenance of addictive disorders. The objective of this study was to investigate alterations of BDNF expression in a non-substance-related addiction, i.e. pathological gambling (PG).

METHODS: Serum levels of BDNF were assessed in male patients with PG (n = 14) and healthy control subjects (n = 13) carefully matched for sex, age, body mass index, smoking status and urbanicity. Symptoms and severity of PG were measured by the adapted form of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

RESULTS: BDNF serum levels were significantly increased in patients with PG in comparison to healthy control subjects (p = 0.016). There were no significant correlations between BDNF serum levels and severity of PG or clinical and demographic variables.

CONCLUSIONS: Our results show alterations of BDNF serum levels in patients suffering from a behavioural addiction and suggest that non-substance-related addictions like PG might be associated with neuroendocrinological changes similar to the changes observed in substance-related addictions."

2.2 „Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with internet use disorder“

Geisel O, Banas R, Schneider M, Hellweg R, Müller CA. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with internet use disorder.

Psychiatry Research, 2013. 209(3): 525-8.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.12.020>

Nachdem in der vorherigen Studie BDNF-Serumwerte bei männlichen Patienten mit pathologischem Spielen signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht waren, wurde die untenstehende Pilotstudie zum Vergleich von BDNF-Serumwerten männlicher Patienten mit Computerspielabhängigkeit mit gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Im Gegensatz zum pathologischen Spielen zeigten sich jedoch keine Alterationen der BDNF-Serumwerte bei männlichen computerspielabhängigen Patienten. Der nachfolgende Text entspricht dem *Abstract* der oben zitierten Arbeit.

“Internet use disorder (IUD) is characterised by excessive internet gaming use and has temporarily been conceptualised as a behavioural addiction. Since brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been hypothesised to be involved in the development and maintenance of addictive disorders, we investigated BDNF expression in IUD. We measured BDNF serum levels in male patients with IUD (n=11) and individually matched healthy controls (n=10). There was no significant difference in BDNF serum levels of patients with IUD in comparison to control subjects. Serum levels of BDNF were not correlated with severity of IUD or clinical and demographic variables in our study. These preliminary findings possibly suggest a different underlying pathophysiology in IUD compared to addictive disorders. Thus, further studies are needed to clarify, whether IUD represents an addictive spectrum disorder, an impulse control disorder or finally an individual diagnostic entity that overlaps with both disease categories.”

2.3 „Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder“

Geisel O, Panneck P, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder.

Psychiatry Research, 2015 226(1): 97-102.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.078>

Auf der weiteren Suche nach Biomarkern der Computerspielabhängigkeit erfolgten in dieser Studie Bestimmungen von Hormonen der HHN-Achse bei männlichen Patienten mit Computerspielabhängigkeit und bei männlichen Patienten mit pathologischem Spielen im Blutplasma. Diese wurden mit Werten bei gesunden Probanden verglichen. Im Rahmen der Computerspielabhängigkeit zeigten sich bei den Hormonen der HHN-Achse keine signifikanten Abweichungen, während bei Patienten mit pathologischem Spielen Kortisolwerte mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert waren. Der nachfolgende Text entspricht dem *Abstract* der oben zitierten Arbeit.

“Alterations in secretion of stress hormones within the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis have repeatedly been found in substance-related addictive disorders. It has been suggested that glucocorticoids might contribute to the development and maintenance of substance use disorders by facilitatory effects on behavioral responses to substances of abuse. The objective of this pilot study was to investigate HPA axis activity in patients with non-substance-related addictive disorders, i.e. pathological gambling and internet use disorder. We measured plasma levels of copeptin, a vasopressin surrogate marker, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol in male patients with pathological gambling (n=14), internet use disorder (n=11) and matched healthy controls for pathological gambling (n=13) and internet use disorder (n=10). Plasma levels of copeptin, ACTH and cortisol in patients with pathological gambling or internet use disorder did not differ among groups. However, cortisol plasma levels correlated negatively with the severity of pathological gambling as measured by the PG-YBOCS. Together with our findings of increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in pathological gambling but not internet use disorder, these results suggest that the pathophysiology of pathological gambling shares some characteristics with substance-related addictive disorders on a

neuroendocrinological level, whereas those similarities could not be observed in internet use disorder.”

2.4 „Characteristics of social network gamers: results of an online survey“

Geisel O, Panneck P, Stickel A, Schneider M, Müller CA. Characteristics of Social Network Gamers: Results of an Online Survey.

Frontiers in Psychiatry, 2015. 8;6: 69.

<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00069>

Diese Originalarbeit erhob Daten zu Prävalenz der Internetabhängigkeit, psychiatrischer Komorbidität und dem Vorliegen des Persönlichkeitsmerkmals Alexithymie in einem homogenen nicht-klinischen Kollektiv von Kampffrollenspieler*innen in einem sozialen Medium mittels Online-Umfrage. Der Fokus lag auf der Frage nach dem Anteil von Betroffenen anderer psychiatrischer Symptome mit und ohne Internetabhängigkeit im nicht-klinischen Setting ausserhalb unserer Sprechstunde. Die Untersuchung fand eine signifikante Assoziation von depressiven Symptomen, Internetabhängigkeit und Alexithymie bei männlichen Befragten und reproduzierte Ergebnisse vorheriger Studien an anderen Personengruppen. Der nachfolgende Text entspricht dem *Abstract* der oben zitierten Arbeit.

“Current research on Internet addiction (IA) reported moderate to high prevalence rates of IA and comorbid psychiatric symptoms in users of social networking sites (SNS) and online role-playing games. The aim of this study was to characterize adult users of an Internet multiplayer strategy game within a SNS. Therefore, we conducted an exploratory study using an online survey to assess sociodemographic variables, psychopathology, and the rate of IA in a sample of adult social network gamers by Young's Internet Addiction Test (IAT), the Toronto Alexithymia Scale (TAS-26), the Beck Depression Inventory-II (BDI-II), the Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R), and the WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF). All participants were listed gamers of "Combat Zone" in the SNS "Facebook." In this sample, 16.2% of the participants were categorized as subjects with IA and 19.5% fulfilled the criteria for alexithymia. Comparing study participants with and without IA, the IA group had significantly more subjects with alexithymia, reported more depressive symptoms, and showed poorer quality of life. These findings suggest that social network gaming might also be associated with maladaptive patterns of Internet use. Furthermore, a relationship between IA, alexithymia, and depressive symptoms was found that needs to be elucidated by future studies.”

2.5 „Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder“

Geisel O, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder.

Psychiatry Research, 2018. 268:193-197.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.042>

Bei dieser Veröffentlichung handelt es sich um einen weiteren Beitrag zur Biomarkersuche bei Computerspielabhängigkeit. In der Studie wurden Leptinplasmawerte bei männlichen Patienten mit Computerspielabhängigkeit, pathologischem Spielen und Alkoholabhängigkeit gemessen und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Hierbei zeigten sich keine Alterationen bei Patienten mit Computerspielabhängigkeit während bei Patienten mit pathologischem Spielen Leptinwerte mit Copeptin (Surrogatmarker für AVP) assoziiert waren. Der nachfolgende Text entspricht dem *Abstract* der oben zitierten Arbeit.

“Leptin has been suggested to be involved in the pathophysiology of addictive disorders via modulation of mesolimbic reward pathways. Previous studies in patients with substance use disorders (alcohol, tobacco, cocaine) found positive correlations of leptin blood levels with craving. Here, we investigated leptin blood levels in patients with non-substance related addictive disorders such as pathological gambling (PG) and internet gaming disorder (IGD) in comparison to patients with alcohol use disorder (AUD) and healthy controls. Plasma levels of leptin were measured in male patients with PG (n = 14), male patients with IGD (n = 11), male patients with AUD (n = 39) and male healthy controls (n = 12). Additionally, correlation analyses with blood levels of HPA axis hormones were performed. Leptin plasma levels of patients with PG, IGD or AUD and healthy controls did not differ significantly across groups. In patients with PG, leptin plasma levels were correlated with copeptin, a surrogate for arginine vasopressin. Our findings do not suggest an involvement of leptin in abstinent patients with AUD or in patients with active IGD. In patients with active PG, leptin blood levels were not related to craving for gambling, but leptin might be involved in PG via an interaction with the HPA axis.”

3. Diskussion

Die Computerspielabhängigkeit ist aktuell unzureichend charakterisiert und nicht Teil des in Deutschland noch gültigen ICD-10. Trotz der Aufnahme in das zukünftige ICD-11 bestehen Zweifel an der Einordnung der Computerspielabhängigkeit als eigenständige Erkrankung. In den hier vorgestellten Originalarbeiten beschäftigt sich die Autorin mit einer epidemiologischen Exploration sowie einem bisher neuartigen laborchemischen Versuch, Biomarker für die Computerspielabhängigkeit und das pathologische Spielen zu finden.

Es folgen Ausführungen analog der Veröffentlichung der Autorin aus 2015 (Geisel et al., 2015b). Die hier vorgestellte Erhebung mittels Onlineumfrage untersuchte ein nicht-klinisches Kollektiv von Kampffrollenspieler*innen im sozialen Medium *Facebook*®, die Fragebögen zu Internetabhängigkeit, psychiatrischer Symptomatik sowie dem Persönlichkeitsmerkmal Alexithymie (Gefühlsblindheit) beantworteten. Obwohl in dieser Erhebung explizit Spieler*innen im Internet befragt wurden, wurde damals der *Internet Addiction Test* zur Störungsdiagnostik benutzt, sodass formal im Rahmen der Diskussion und Ergebnisbeschreibung von Internetabhängigkeit gesprochen wird, obwohl Computerspielabhängigkeit gemeint ist. Diese Einschränkung verdeutlicht erneut die Schwierigkeit auf diesem Gebiet konsistent vorzugehen.

Die Rate an Internetabhängigen in der Erhebung betrug 16 %. Ähnlich konzipierte Untersuchungen kamen sowohl zu niedrigeren Anteilen, so zum Beispiel von nur 6 % im Rahmen einer Onlineerhebung mit 17.251 Befragten (Greenfield, 1999) als auch zu vergleichbaren Werten von 12 % bei türkischen Studierenden (Dalbudak et al., 2013). Weitaus höhere Anteile von 37 % und 44 % an internetabhängigen Spieler*innen wurden bei sogenannten *Massively Multiplayer Online Role-Playing Games* (MMORPGs) berichtet (Achab et al., 2011).

Der Anteil weiblicher Spielerinnen in unserer Studie betrug etwa 4 %, keine der Teilnehmerinnen erfüllte die Kriterien für Internetabhängigkeit. Dieser Befund deckt sich mit anderen Studien auf dem Gebiet (Liu et al., 2011), steht jedoch im Gegensatz zur aktuellen deutschen Statistik der Bundesdrogenbeauftragten, die bei Mädchen und Frauen steigende Raten an Computerspiel- und Internetabhängigkeit dokumentiert (Drogen- und Suchtbericht, 2018).

Unsere Studie zeigt eine signifikante Assoziation der Internetabhängigkeit mit Alexithymie, einer Persönlichkeitsstruktur mit eingeschränktem Verständnis der eigenen Emotionen, die bereits im Rahmen dieser Störung aber auch bei anderen Abhängigkeiten untersucht wurde (Taylor et al., 1990, De Berardis et al., 2009). Der Anteil alexithymer und als internetabhängig charakterisierter Teilnehmer lag mit 32 % signifikant höher, im Vergleich zu den 17 % bei den von der Störung nicht Betroffenen. Der Schweregrad der Internetabhängigkeit korrelierte zudem mit der Subskala „extern orientierter Denkstil“ der genutzten Alexithymieskala. Eine spekulative Erklärung für diesen Befund könnte sein, dass alexithyme Persönlichkeiten zu problematischem Onlineverhalten disponiert sein könnten, da sie ein insgesamt niedriges Selbstwertgefühl aufweisen (Armstrong et al., 2000) und soziale Interaktionen ausserhalb des Internets auch aufgrund früherer Misserfolgserlebnisse meiden (De Berardis et al., 2009). Unsere Untersuchung reproduzierte den zuvor belegten Zusammenhang zwischen Internetabhängigkeit und depressiver Symptomatik (Shek et al., 2008, Dalbudak et al., 2013, Ha et al., 2007). Die Kausalität bleibt zum aktuellen Zeitpunkt offen. Betroffene depressiver Symptomatik könnten sowohl das Internet als Medium ihrer Problematik nutzen als auch depressive Symptome als Folge einer Internetabhängigkeit entwickeln (Tonioni et al., 2012). Nebenbefundlich zeigte sich eine hohe Rate an adipösen Teilnehmenden im Rahmen der Onlineumfrage. Etwa 75 % der Teilnehmenden wiesen Übergewicht auf. Dieses war jedoch nicht mit klinischen Messparametern assoziiert, sodass dieser Befund vor eingehender Interpretation weiterer Forschung bedarf.

Eine zusammenfassende spekulative Auslegung dieser Studie würde lauten, dass es sich bei vielen Spieler*innen um Persönlichkeiten mit alexithymer Grundstruktur handelt, die zum Onlinespielen neigen und im Verlauf, aufgrund des für sie besonders belohnenden Charakters der realitätsfernen Interaktion, mehr konsumieren und depressive Symptome entwickeln. Ein weiterer Anteil der Spielenden könnte das Internet nutzen, um einer bereits vorliegenden depressiven Symptomatik zu entkommen. Sowohl Alexithymie als auch depressive Symptomatik könnten somit die Ursache einer übermäßigen Nutzung von Computerspielen sein, im Rahmen derer eine Abhängigkeit entstünde, ohne dass es sich hierbei um eine eigenständige Störung handelt. Die Ergebnisse unserer laborchemischen Charakterisierung der Computerspielabhängigkeit, mittels Bestimmung von BDNF, Leptin sowie Hormonen der HHN-Achse, die durchweg Negativbefunde bei der Computerspielabhängigkeit erbrachten und untenstehend diskutiert werden, lassen sich mit dieser Hypothese ebenso vereinbaren.

Die Limitierungen der Erhebung werden untenstehend zusammen mit allen hier vorgestellten Originalarbeiten diskutiert.

Es folgt eine Diskussion der Ergebnisse aus der Veröffentlichung der Autorin aus 2012 und 2013 (Geisel et al., 2012, Geisel et al., 2013). Die Datenlage zu Alterationen des Proteins BDNF bei substanzgebundenen Abhängigkeiten, so auch bei peripheren BDNF-Messungen im Blut, ist vielfältig (Joe et al., 2007, Lee et al., 2009, Heberlein et al., 2011). Im Rahmen der hier vorgestellten Pilotstudie zeigten sich im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant erhöhte BDNF-Serumwerte bei männlichen Patienten mit aktivem pathologischem Spielen. Dieses Ergebnis ließ sich in späteren Untersuchungen anderer Forschergruppen zu pathologischem Spielen objektivieren (Angelucci et al., 2013, Choi et al., 2016). Eine Interpretation alterierter BDNF-Werte im Rahmen substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen wäre die Annahme einer erhöhten Aktivität neuroprotektiver Mechanismen (Lee et al., 2009). Den Befund signifikant erhöhter BDNF-Serumwerte bei aktiv spielenden Patienten mit pathologischem Spielen im Vergleich zu gesunden Probanden werteten wir entsprechend als eine kompensatorische Reaktion des ZNS zur Normalisierung dopaminerger mesolimbischer Transmission. Hierbei stützen wir uns auf die Annahme einer Dysfunktion im mesolimbischen Belohnungssystem im Rahmen vom pathologischen Spielen einerseits (Reuter et al., 2005) sowie der Beteiligung von BDNF an der Regulation der dopaminergen Transmission andererseits (Akaneya et al., 1995). Zusammenfassend unterstützt dieser Befund die Zuordnung des pathologischen Spielens zu den nicht substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen.

Im Gegenteil zum pathologischen Spielen, zeigte sich in dem von uns untersuchten, homogenen Kollektiv von männlichen Patienten mit aktiver Computerspielabhängigkeit keine Abweichung der BDNF-Serumwerte im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden, die hinsichtlich der BDNF-relevanten Störgrößen wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Nikotingebrauch oder Urbanizität vergleichbar mit den Patienten der Studie waren (Bus et al., 2011).

Die folgenden Ausführungen folgen der Veröffentlichung der Autorin aus 2015 (Geisel et al., 2015a). Die Bestimmung der Hormone der HHN-Achse: Kortisol, ACTH und Copeptin (Surrogatmarker für AVP) bei Patienten mit aktiver Computerspielabhängigkeit ergab keine signifikante Abweichung im Vergleich zu gesunden männlichen Probanden. Eine Beteiligung von Hormonen der HHN-Achse an der Pathophysiologie substanzgebundener Abhängigkeiten

konnte in den letzten Jahren ausreichend durch Studien belegt werden (Vinson and Brennan, 2013, Marinelli and Piazza, 2002, Zhou et al., 2011, Glahn et al., 2013, Glahn et al., 2014, De Jong and De Kloet, 2004, Ambroggi et al., 2009). Interessanterweise fand sich bei der Gruppe der Patienten mit pathologischem Spielen erneut ein signifikanter Befund im Rahmen unserer Messung. Die Kortisolwerte dieser Patienten korrelierten mit dem Schweregrad ihrer Erkrankung, gemessen durch einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung. Diese Assoziation verdeutlicht, dass Patienten, die an schwerer Ausprägung von pathologischem Spielen leiden, signifikant niedrigere morgendliche Kortisolplasmawerte im Rahmen unserer Studie aufwiesen als leichter Betroffene. Eine mögliche Interpretation des Befundes wäre die Annahme einer, chronischen Stresszuständen ähnlichen, Belastung durch exzessives Glücksspiel, denn erniedrigte Kortisolwerte sind zum Beispiel für die posttraumatische Belastungsstörung vorbeschrieben (Yehuda et al., 1996). Möglicherweise handelt es sich bei diesem Befund zudem um eine weitere Ähnlichkeit dieser Erkrankung mit den substanzgebundenen Abhängigkeiten.

Es folgt eine Diskussion der Veröffentlichung der Autorin aus 2018 (Geisel et al., 2018). Unsere Untersuchungen der Leptinplasmawerte bei Patienten mit Computerspielabhängigkeit, pathologischem Spielen und abstinenten Alkoholabhängigen zeigten homogene Verteilungen, die sich nicht signifikant von gesunden Probanden unterschieden. Ein Positivbefund war die signifikante Assoziation von Leptin mit Copeptin (Surrogatmarker für AVP) bei Patienten mit pathologischem Spielen. AVP stimuliert die HHN-Achse und führt zur Ausschüttung von ACTH sowie Kortisol (Plotsky et al., 1987). In Zusammenschau unseres eigenen Befundes der mit der Erkrankungsschwere korrelierenden Kortisolplasmawerte bei Patienten mit pathologischem Spielen sowie den Untersuchungen anderer Wissenschaftler zur Beeinflussung der HHN-Achse durch Leptin (Heiman et al., 1997), könnte die folgende Spekulation zur Interpretation der Befunde erwogen werden. Im Rahmen der Pathophysiologie des pathologischen Spielens könnte es zu einer Interaktion von Leptin mit der HHN-Achse und hierüber zu einer Beeinflussung der zentralen Neurotransmission kommen. Zu den Bestimmungen von Leptin im Plasma lässt sich ferner diskutieren, dass auch Untersuchungen bei substanzgebundenen Abhängigkeiten nicht in jedem Fall Veränderungen von Leptinwerten zeigen, so zum Beispiel bei opiumabhängigen Patienten (Shahouzehi et al., 2013). Eine andere Spekulation wäre, dass Leptin Abhängigkeiten, die keine Inkorporation von Suchtmitteln beinhalten, nicht moduliert. Dagegen sprechen jedoch Untersuchungen bei Nikotingebrauch, einem Vorgang, bei dem

lediglich eine Inhalation stattfindet, in denen Leptinalterationen gezeigt werden konnten (von der Goltz et al., 2010, Gomes Ada et al., 2015, al'Absi et al., 2011). Aguiar-Nemer et al. schlugen Leptin sogar als Biomarker für die Nikotinabhängigkeit vor (Aguiar-Nemer et al., 2013). Einer weiteren Hypothese würden Leptinalterationen zugrundeliegen, die von genetischer Variabilität abhängen. So zeigten Lenz et al., dass Assoziationen von Leptin mit Verlangen nach Alkohol vom Genotyp der Patienten abhing (Lenz et al., 2012).

Zusammenfassend ließ sich bei der Bestimmung der potenziellen Biomarker Leptin, BDNF und Hormonen der HHN-Achse (Kortisol, ACTH und Copeptin) keine Alteration bei männlichen computerspielabhängigen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden messen. Im Gegensatz hierzu fanden sich bei männlichen Patienten mit pathologischem Spielen signifikante Alterationen der gemessenen Parameter, im Sinne erhöhter BDNF-Serumwerte im Vergleich zu Gesunden, einer Korrelation von Kortisolplasmawerten mit dem Schweregrad der Erkrankung und einer Assoziation von Leptin mit Copeptin. Diese Abweichungen legen eine pathophysiologische Nähe des pathologischen Spielens zu den substanzgebundenen Abhängigkeiten nahe und untermauern die Einstufung des pathologischen Spielens als nicht substanzgebundene Abhängigkeitserkrankung.

In Zusammenschau mit der hier vorgestellten Erhebung bei Kampfspieler*innen, im Rahmen derer sich erhöhte Raten depressiver Symptome und des Persönlichkeitsmerkmals Alexithymie bei den als internetabhängig klassifizierten Teilnehmern zeigten, könnte geschlußfolgert werden, dass die hier vorgestellten Studien zusammen gegen die Existenz einer eigenständigen Erkrankung Computerspielabhängigkeit sprechen könnten. Abschließend kann diese Hypothese jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit aus den vorliegenden Arbeiten abgeleitet werden. Hintergrund sind die vielfältigen Limitierungen der hier vorgestellten, methodisch deutlich kritisierbaren Studien.

Zunächst handelt es sich hier um Pilotstudien auf einem bisher nicht erforschten Gebiet, und somit schränken die in der Einleitung diskutierten Kritikpunkte zur allgemeinen Studienlage bei Internetabhängigkeit (inkonsistentes Design, variierende Diagnosekriterien) die Vergleichbarkeit dieser Arbeiten mit anderen Studien ein. Eine wesentliche Limitierung der vorgestellten Daten ist die geringe Fallzahl der Teilnehmer. Um die *Power* unserer Messungen auf 90 % zu erhöhen, bräuchten zukünftige Biomarkerbestimmungen etwa 400 Patienten mit Computerspielabhängigkeit. Hintergrund der kleinen Fallzahl war der Mangel an Patienten mit

reiner Computerspielabhängigkeit ohne Komorbidität, eine klinische Beobachtung in unserer Sprechstunde, die an sich zur Diskussion um die Eigenständigkeit der Störung beiträgt. Ferner weisen die Untersuchungen nur einen Messzeitpunkt auf, sodass keine Aussagen bezüglich longitudinaler Effekte möglich sind. An den laborchemischen Studien nahmen nur männliche Patienten und Probanden teil, dies aufgrund der Gegebenheit, dass keine weiblichen Patienten die Sprechstunde aufgesucht hatten, so dass die Ergebnisse nicht auf weibliche Betroffene übertragen werden können. Einige tierexperimentelle Arbeiten legen zudem Geschlechtsunterschiede in der Regulation von BDNF nahe (Autry et al., 2009, Chourbaji et al., 2012), sodass zukünftige Untersuchungen unbedingt geschlechtsadaptiert vorgehen sollten. Die Interpretation von BDNF-Werten ausserhalb des ZNS ist zudem nur eingeschränkt möglich, wenn Aussagen über eine Aktivität dieser Botenstoffe im ZNS getroffen werden sollen. Es existieren zwar Untersuchungen, die Assoziationen peripherer BDNF-Werte mit denen im ZNS belegen (Karege et al., 2002, Sartorius et al., 2009, Lang et al., 2007) dennoch bedarf auch diese Assoziation weiterer Erforschung. Die Fallzahl unserer Online-Befragung war ebenso zu gering, um tatsächliche Prävalenzen zu schätzen. Weitere Limitierungen sind das nicht ausbalancierte Geschlechterverhältnis, das fehleranfällige Instrument der Onlineumfrage und der Selbsteinschätzung.

Zusammenfassend sind die hier vorgestellten Pilotstudien zur Biomarkersuche bei der Computerspielabhängigkeit und dem pathologischen Spielen neuartig und ein erster Einstieg in die Suche nach Alterationen molekularer pathophysiologischer Mechanismen im Rahmen der Entstehung und Aufrechterhaltung der Computerspielabhängigkeit. Während das Gesamtergebnis eine weitere wissenschaftliche Untersuchung der Biomarkersuche im Rahmen des pathologischen Spielens unterstützt und die Ergebnisse die Nähe zu den substanzgebundenen Abhängigkeiten betonen, konnten zumindest bisher unter den untersuchten Botenstoffen keine potenziellen Biomarker für die Computerspielabhängigkeit gefunden werden. Größere Untersuchungen auf dem Gebiet sollten jedoch folgen, um die Ergebnisse dieser ersten Pilotstudien zu validieren.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift werden Pilotstudien zur weiteren Charakterisierung der Computerspielabhängigkeit, unter anderem in Gegenüberstellung zum pathologischen Spielen vorgestellt. Beim pathologischen Spielen (Abhängigkeit von Glücksspielen mit Geldeinsätzen) handelt es sich um eine Störung, die im DSM-5 und ICD-11 erstmalig als eine nicht substanzgebundene Abhängigkeit klassifiziert wurde und deren diagnostische Kriterien der Computerspielabhängigkeit ähneln. Bei der Computerspielabhängigkeit handelt es sich um eine Unterkategorie der kontrovers diskutierten Störung Computerspiel- und Internetabhängigkeit. Das DSM-5, als auch das ICD-11, listen die sogenannte *Internet Gaming Disorder* bzw. *Gaming Disorder*, hier als Computerspielabhängigkeit bezeichnet, als eigenständige Diagnose, wobei das ICD-11 die Störung zusammen mit dem pathologischen Spielen als eine nicht substanzgebundene Abhängigkeit kategorisiert. Die Erforschung dieser Störung ist weiterhin von inkonsistentem Studiendesign und schwierig vergleichbaren sowie generalisierbaren Ergebnissen und uneinheitlicher Nomenklatur geprägt.

Eine hier vorgestellte Originalarbeit beinhaltet die Ergebnisse unserer Online-Befragung bei einem nicht-klinischen Kampfspielekollektiv zur Schätzung der Prävalenz der Computerspielabhängigkeit, disponierenden Faktoren wie anderen psychiatrischen Symptomen sowie dem Persönlichkeitsmerkmal Alexithymie (Gefühlsblindheit). Alle weiteren hier vorgestellten Originalarbeiten beinhalten Ergebnisse einer bisher neuartigen Suche nach laborchemischen Biomarkern der Computerspielabhängigkeit in Gegenüberstellung zum pathologischen Spielen. Diese erfolgte mittels Messungen des appetitregulierenden Polypeptids Leptin, dem neurotrophen Protein BDNF und den Hormonen der HHN-Achse (Kortisol, ACTH und Copeptin als Surrogatmarker für AVP) im Blut aktiv spielender männlicher Patienten mit Computerspielabhängigkeit oder pathologischem Spielen, jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Für die genannten Botenstoffe sind Alterationen ihrer Blutwerte bei Patienten mit substanzgebundener Abhängigkeit vielfach belegt und werden im Sinne einer Beteiligung dieser Botenstoffe an der molekularen Pathophysiologie interpretiert. Die Hypothesen unserer Pilotstudien generierten sich aus der Annahme, dass die Computerspielabhängigkeit und das pathologische Spielen als nicht substanzgebundene Abhängigkeiten ähnliche molekulare Pathomechanismen aufweisen wie

substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen und somit signifikant alterierte Blutwerte von BDNF, Leptin und Hormonen der HHN-Achse zu erwarten ließen.

Bei den untersuchten männlichen Patienten mit Computerspielabhängigkeit zeigten sich homogene Negativbefunde hinsichtlich aller genannten Botenstoffe. Interessanterweise waren die Befunde bei männlichen Patienten mit pathologischem Spielen jedoch signifikant alteriert. So zeigten sich die BDNF-Serumwerte bei aktiven abhängigen Glücksspielern signifikant erhöht gegenüber gesunden Kontrollprobanden. Die Kortisolplasmawerte korrelierten mit der Erkrankungsschwere und Leptin war mit Copeptin positiv assoziiert. Die Untersuchung zur Prävalenz der Internetabhängigkeit, psychiatrischer Komorbidität und dem Vorliegen einer Alexithymie bei Spieler*innen eines Kampfsportspiels im sozialen Medium *Facebook®* ergab signifikant höhere Anteile depressiver Symptome und alexithymer Persönlichkeiten bei den als internetabhängig klassifizierten männlichen Teilnehmern im Vergleich zu den anderen Teilnehmern.

Zusammenfassend ließen sich alterierte Befunde der genannten Botenstoffe bei männlichen Patienten mit pathologischem Spielen finden, nicht jedoch bei männlichen Patienten mit Computerspielabhängigkeit. Zudem zeigte die klinische Charakterisierung eine deutliche Assoziation depressiver Symptomatik und alexithymer Persönlichkeit mit dem Vorliegen einer Computerspielabhängigkeit. Hypothetisch stellt sich bei diesem Ergebnis die Frage, ob nicht die psychiatrischen Komorbiditäten ursächlich für das problematische Spielverhalten sein könnten. Eine spekulative Gesamtinterpretation der hier subsummierten Pilotstudien wäre, dass das pathologische Spielen eine höhere Ähnlichkeit zu den substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen besitzt als die Computerspielabhängigkeit. Da es sich bei den hier gezeigten Arbeiten jedoch um Pilotstudien handelt, deren Aussagekraft durch die geringen Fallzahlen sowie das Einpunktdesign deutlich eingeschränkt ist, werden zukünftige, größer ausgelegte Untersuchungen notwendig sein, um die Wertigkeit der hier vorgestellten Befunde zu überprüfen.

Nichtsdestoweniger sind die hier vorgestellten Originalarbeiten aktuell die einzigen in dieser speziellen Fragestellung und ein erster Einstieg in die Suche nach Alterationen molekularer Pathomechanismen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Computerspiel- und Internetabhängigkeit auf laborchemischer Ebene.

5. Literaturangaben

- ABOUJAOUDE, E., KORAN, L. M., GAMEL, N., LARGE, M. D. & SERPE, R. T. 2006. Potential markers for problematic internet use: a telephone survey of 2,513 adults. *CNS Spectr*, 11, 750-5.
- ACHAB, S., NICOLIER, M., MAUNY, F., MONNIN, J., TROJAK, B., VANDEL, P., SECHTER, D., GORWOOD, P. & HAFFEN, E. 2011. Massively multiplayer online role-playing games: comparing characteristics of addict vs non-addict online recruited gamers in a French adult population. *Bmc Psychiatry*, 11.
- AGUIAR-NEMER, A. S., TOFFOLO, M. C., DA SILVA, C. J., LARANJEIRA, R. & SILVA-FONSECA, V. A. 2013. Leptin influence in craving and relapse of alcoholics and smokers. *J Clin Med Res*, 5, 164-7.
- AKANEYA, Y., TAKAHASHI, M. & HATANAKA, H. 1995. Selective acid vulnerability of dopaminergic neurons and its recovery by brain-derived neurotrophic factor. *Brain Res*, 704, 175-83.
- AL'ABSI, M., HOOKER, S., FUJIWARA, K., KIEFER, F., VON DER GOLTZ, C., CRAGIN, T. & WITTMERS, L. E. 2011. Circulating leptin levels are associated with increased craving to smoke in abstinent smokers. *Pharmacol Biochem Behav*, 97, 509-13.
- ALEXANDER, N., OSINSKY, R., MUELLER, E., SCHMITZ, A., GUENTHER, S., KUEPPER, Y. & HENNIG, J. 2011. Genetic variants within the dopaminergic system interact to modulate endocrine stress reactivity and recovery. *Behavioural Brain Research*, 216, 53-58.
- AMBROGGI, F., TURIAULT, M., MILET, A., DEROCHE-GAMONET, V., PARNAUDEAU, S., BALADO, E., BARIK, J., VAN DER VEEN, R., MAROTEAUX, G., LEMBERGER, T., SCHUTZ, G., LAZAR, M., MARINELLI, M., PIAZZA, P. V. & TRONCHE, F. 2009. Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons facilitates cocaine seeking. *Nature Neuroscience*, 12, 247-249.
- ANGELUCCI, F., MARTINOTTI, G., GELFO, F., RIGHINO, E., CONTE, G., CALTAGIRONE, C., BRIA, P. & RICCI, V. 2013. Enhanced BDNF serum levels in patients with severe pathological gambling. *Addiction Biology*, 18, 749-751.
- ANGULO, J. A., LEDOUX, M. & MCEWEN, B. S. 1991. Genomic effects of cold and isolation stress on magnocellular vasopressin mRNA-containing cells in the hypothalamus of the rat. *J Neurochem*, 56, 2033-8.
- APA 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Washington, DC: American Psychiatric Association.
- ARMSTRONG, L., PHILLIPS, J. G. & SALING, L. L. 2000. Potential determinants of heavier internet usage. *International Journal of Human-Computer Studies*, 53, 537-550.
- AUTRY, A. E., ADACHI, M., CHENG, P. & MONTEGGIA, L. M. 2009. Gender-specific impact of brain-derived neurotrophic factor signaling on stress-induced depression-like behavior. *Biol Psychiatry*, 66, 84-90.
- BECK, A., SCHLAGENHAUF, F., WUSTENBERG, T., HEIN, J., KIENAST, T., KAHNT, T., SCHMACK, K., HAGELE, C., KNUTSON, B., HEINZ, A. & WRASE, J. 2009. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry*, 66, 734-42.
- BERRIDGE, K. C. 1996. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev*, 20, 1-25.
- BERRIDGE, K. C. & ROBINSON, T. E. 2016. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol*, 71, 670-679.
- BILLIEUX, J., VAN ROOIJ, A. J., HEEREN, A., SCHIMMENTI, A., MAURAGE, P., EDMAN, J., BLASZCZYNSKI, A., KHAZAL, Y. & KARDEFELT-WINTHER, D. 2017. Behavioural Addiction Open Definition 2.0- using the Open Science Framework for collaborative and transparent theoretical development. *Addiction*, 112, 1723-1724.
- BLOCK, J. J. 2008. Issues for DSM-V: internet addiction. *Am J Psychiatry*, 165, 306-7.
- BLOMEYER, D., BUCHMANN, A. F., LASCORZ, J., ZIMMERMANN, U. S., ESSER, G., DESRIVIERES, S., SCHMIDT, M. H., BANASCHEWSKI, T., SCHUMANN, G. & LAUCHT, M. 2013. Association of PER2 genotype and stressful life events with alcohol drinking in young adults. *PLoS One*, 8, e59136.

- BOLANOS, C. A. & NESTLER, E. J. 2004. Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *Neuromolecular Med*, 5, 69-83.
- BONNAIRE, C. & BAPTISTA, D. 2018. Internet gaming disorder in male and female young adults: The role of alexithymia, depression, anxiety and gaming type. *Psychiatry Res*, 272, 521-530.
- BRAND, M., LAIER, C. & YOUNG, K. S. 2014a. Internet addiction: coping styles, expectancies, and treatment implications. *Front Psychol*, 5, 1256.
- BRAND, M., YOUNG, K. S. & LAIER, C. 2014b. Prefrontal control and internet addiction: a theoretical model and review of neuropsychological and neuroimaging findings. *Front Hum Neurosci*, 8, 375.
- BRAND, M., YOUNG, K. S., LAIER, C., WOLFLING, K. & POTENZA, M. N. 2016. Integrating psychological and neurobiological considerations regarding the development and maintenance of specific Internet-use disorders: An Interaction of Person-Affect-Cognition-Execution (I-PACE) model. *Neurosci Biobehav Rev*, 71, 252-266.
- BREWER, J. A. & POTENZA, M. N. 2008. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochemical Pharmacology*, 75, 63-75.
- BUS, B. A. A., MOLENDIJK, M. L., PENNINX, B. J. W. H., BUITELAAR, J. K., KENIS, G., PRICKAERTS, J., ELZINGA, B. M. & VOSHAAR, R. C. O. 2011. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 228-239.
- CAMPFIELD, L. A. & SMITH, F. J. 1998. Overview: neurobiology of OB protein (leptin). *Proceedings of the Nutrition Society*, 57, 429-440.
- CAMPFIELD, L. A., SMITH, F. J. & BURN, P. 1996. The OB protein (leptin) pathway - A link between adipose tissue mass and central neural networks. *Hormone and Metabolic Research*, 28, 619-632.
- CAMPFIELD, L. A., SMITH, F. J., GUISEZ, Y., DEVOS, R. & BURN, P. 1995. Recombinant Mouse Ob Protein - Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks. *Science*, 269, 546-549.
- CAPLAN, S. E. 2002. Problematic Internet use and psychosocial well-being: development of a theory-based cognitive-behavioral measurement instrument. *Computers in Human Behavior*, 18, 553-575.
- CHAO, M. V. 2003. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 299-309.
- CHARLET, K., BECK, A. & HEINZ, A. 2013. The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Curr Top Behav Neurosci*, 13, 461-88.
- CHOI, D. & KIM, J. 2004. Why people continue to play online games: in search of critical design factors to increase customer loyalty to online contents. *Cyberpsychol Behav*, 7, 11-24.
- CHOI, S. W., SHIN, Y. C., MOK, J. Y., KIM, D. J., CHOI, J. S. & HWANG, S. S. H. 2016. Serum BDNF levels in patients with gambling disorder are associated with the severity of gambling disorder and Iowa Gambling Task indices. *Journal of Behavioral Addictions*, 5, 135-139.
- CHOURBAJI, S., HORTNAGL, H., MOLTENI, R., RIVA, M. A., GASS, P. & HELLWEG, R. 2012. The impact of environmental enrichment on sex-specific neurochemical circuitries - effects on brain-derived neurotrophic factor and the serotonergic system. *Neuroscience*, 220, 267-76.
- COLE, H. & GRIFFITHS, M. D. 2007. Social interactions in massively multiplayer online role-playing gamers. *Cyberpsychol Behav*, 10, 575-83.
- COROMINAS, M., RONCERO, C., RIBASES, M., CASTELLS, X. & CASAS, M. 2007. Brain-derived neurotrophic factor and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction. *Neuropsychobiology*, 55, 2-13.
- COSTA, M. A., GIRARD, M., DALMAY, F. & MALAUZAT, D. 2011. Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels in Alcohol-Dependent Subjects 6 Months After Alcohol Withdrawal. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 35, 1966-1973.
- DALBUDAK, E., EVREN, C., ALDEMIR, S., COSKUN, K. S., UGURLU, H. & YILDIRIM, F. G. 2013. Relationship of Internet Addiction Severity with Depression, Anxiety, and Alexithymia, Temperament and Character in University Students. *Cyberpsychology Behavior and Social Networking*, 16, 272-278.

- DE BERARDIS, D., D'ALBENZIO, A., GAMBI, F., SEPEDE, G., VALCHERA, A., CONTI, C. M., FULCHERI, M., CAVUTO, M., ORTOLANI, C., SALERNO, R. M., SERRONI, N. & FERRO, F. M. 2009. Alexithymia and Its Relationships with Dissociative Experiences and Internet Addiction in a Nonclinical Sample. *Cyberpsychology & Behavior*, 12, 67-69.
- DE GROVE, F., CAUBERGHE, V. & VAN LOOY, J. 2016. Development and Validation of an Instrument for Measuring Individual Motives for Playing Digital Games. *Media Psychology*, 19, 101-125.
- DE JONG, I. E. M. & DE KLOET, E. R. 2004. Glucocorticoids and vulnerability to psychostimulant drugs: Toward substrate and mechanism. *Stress: Current Neuroendocrine and Genetic Approaches*, 1018, 192-198.
- DONG, G. & POTENZA, M. N. 2014. A cognitive-behavioral model of Internet gaming disorder: theoretical underpinnings and clinical implications. *J Psychiatr Res*, 58, 7-11.
- DROGEN- UND SUCHTBERICHT 2018. www.drogenbeauftragte.de: Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit, accessed 18.11.2018.
- EGERVARI, G., CICCOCIOPO, R., JENTSCH, J. D. & HURD, Y. L. 2018. Shaping vulnerability to addiction - the contribution of behavior, neural circuits and molecular mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 85, 117-125.
- FERNANDEZ-GUASTI, A., FIEDLER, J. L., HERRERA, L. & HANDA, R. J. 2012. Sex, Stress, and Mood Disorders: At the Intersection of Adrenal and Gonadal Hormones. *Hormone and Metabolic Research*, 44, 607-618.
- FIGLEWICZ, D. P. 2016. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat: Historical perspective. *Brain Research*, 1645, 68-70.
- FIGLEWICZ, D. P., EVANS, S. B., MURPHY, J., HOEN, M. & BASKIN, D. G. 2003. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Research*, 964, 107-115.
- FRASCELLA, J., POTENZA, M. N., BROWN, L. L. & CHILDRESS, A. R. 2010. Shared brain vulnerabilities open the way for nonsubstance addictions: carving addiction at a new joint? *Ann N Y Acad Sci*, 1187, 294-315.
- FULTON, S., PISSIOS, P., MANCHON, R. P., STILES, L., FRANK, L., POTHOS, E. N., MARATOS-FLIER, E. & FLIER, J. S. 2006. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*, 51, 811-822.
- GEISEL, O., BANAS, R., HELLWEG, R. & MULLER, C. A. 2012. Altered serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with pathological gambling. *Eur Addict Res*, 18, 297-301.
- GEISEL, O., BANAS, R., SCHNEIDER, M., HELLWEG, R. & MULLER, C. A. 2013. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with internet use disorder. *Psychiatry Res*, 209, 525-8.
- GEISEL, O., HELLWEG, R., WIEDEMANN, K. & MULLER, C. A. 2018. Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder. *Psychiatry Res*, 268, 193-197.
- GEISEL, O., PANNECK, P., HELLWEG, R., WIEDEMANN, K. & MULLER, C. A. 2015a. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder. *Psychiatry Res*, 226, 97-102.
- GEISEL, O., PANNECK, P., STICKEL, A., SCHNEIDER, M. & MULLER, C. A. 2015b. Characteristics of Social Network Gamers: Results of an Online Survey. *Front Psychiatry*, 6, 69.
- GLAHN, A., HEBERLEIN, A., DURSTELER-MACFARLAND, K. M., LENZ, B., FRIELING, H., GROSCHL, M., WIESBECK, G. A., KORNHUBER, J., BONDSCH, D., BLEICH, S. & HILLEMACHER, T. 2013. Atrial natriuretic peptide, arginine vasopressin peptide and cortisol serum levels in opiate-dependent patients. *Neuropsychobiology*, 67, 111-5.
- GLAHN, A., RIERA KNORRENSCHILD, R., RHEIN, M., HASCHEMI NASSAB, M., GROSCHL, M., HEBERLEIN, A., MUSCHLER, M., FRIELING, H., BLEICH, S. & HILLEMACHER, T. 2014. Alcohol-induced changes in methylation status of individual CpG sites, and serum levels of vasopressin and atrial natriuretic peptide in alcohol-dependent patients during detoxification treatment. *Eur Addict Res*, 20, 143-50.

- GOMES ADA, S., TOFFOLO, M. C., KEULEN, H. V., CASTRO E SILVA, F. M., FERREIRA, A. P., LUQUETTI, S. C., MENDES, L. L., VOLP, A. C. & DE AGUIAR, A. S. 2015. Influence of the leptin and cortisol levels on craving and smoking cessation. *Psychiatry Res*, 229, 126-32.
- GONZALEZ-BUESO, V., SANTAMARIA, J. J., FERNANDEZ, D., MERINO, L., MONTERO, E. & RIBAS, J. 2018. Association between Internet Gaming Disorder or Pathological Video-Game Use and Comorbid Psychopathology: A Comprehensive Review. *Int J Environ Res Public Health*, 15.
- GOODMAN, A. 2008. Neurobiology of addiction - An integrative review. *Biochemical Pharmacology*, 75, 266-322.
- GREENFIELD, D. N. 1999. Psychological characteristics of compulsive internet use: a preliminary analysis. *Cyberpsychol Behav*, 2, 403-12.
- GRIFFITHS, M. D. 2005. A 'components' model of addiction within a biopsychosocial framework. *J. Subst. Use* 10, 191-197.
- GRIFFITHS, M. D. & HUNT, N. 1998. Dependence on computer games by adolescents. *Psychological Reports*, 82, 475-480.
- GROSSHANS, M., VOLLMERT, C., VOLLSTADT-KLEIN, S., TOST, H., LEBER, S., BACH, P., BUHLER, M., VON DER GOLTZ, C., MUTSCHLER, J., LOEBER, S., HERMANN, D., WIEDEMANN, K., MEYER-LINDENBERG, A. & KIEFER, F. 2012. Association of Leptin With Food Cue-Induced Activation in Human Reward Pathways. *Archives of General Psychiatry*, 69, 529-537.
- HA, J. H., KIM, S. Y., BAE, S. C., BAE, S., KIM, H., SIM, M., LYOO, I. K. & CHO, S. C. 2007. Depression and Internet addiction in adolescents. *Psychopathology*, 40, 424-30.
- HAHN, E., REUTER, M., SPINATH, F. M. & MONTAG, C. 2017. Internet addiction and its facets: The role of genetics and the relation to self-directedness. *Addictive Behaviors*, 65, 137-146.
- HAN, D. H., LEE, Y. S., YANG, K. C., KIM, E. Y., LYOO, I. K. & RENSHAW, P. F. 2007. Dopamine genes and reward dependence in adolescents with excessive internet video game play. *J Addict Med*, 1, 133-8.
- HAN, D. H., YOO, M., RENSHAW, P. F. & PETRY, N. M. 2018. A cohort study of patients seeking Internet gaming disorder treatment. *J Behav Addict*, 7, 930-938.
- HEBERLEIN, A., DURSTELER-MACFARLAND, K. M., LENZ, B., FRIELING, H., GROSCH, M., BONDSCH, D., KORNHUBER, J., WIESBECK, G. A., BLEICH, S. & HILLEMACHER, T. 2011. Serum levels of BDNF are associated with craving in opiate-dependent patients. *J Psychopharmacol*, 25, 1480-4.
- HEIMAN, M. L., AHIMA, R. S., CRAFT, L. S., SCHONER, B., STEPHENS, T. W. & FLIER, J. S. 1997. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology*, 138, 3859-3863.
- HERMAN, J. P., MCKLVEEN, J. M., SOLOMON, M. B., CARVALHO-NETTO, E. & MYERS, B. 2012. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res*, 45, 292-8.
- HILBERT, M. & LOPEZ, P. 2011. The world's technological capacity to store, communicate, and compute information. *Science*, 332, 60-5.
- HILLEMACHER, T., BLEICH, S., FRIELING, H., SCHANZE, A., WILHELM, J., SPERLING, W., KORNHUBER, J. & KRAUS, T. 2007. Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 87-90.
- HOLSBOER, F. & ISING, M. 2010. Stress Hormone Regulation: Biological Role and Translation into Therapy. *Annual Review of Psychology*, 61, 81-109.
- HOMMEL, J. D., TRINKO, R., SEARS, R. M., GEORGESCU, D., LIU, Z. W., GAO, X. B., THURMON, J. J., MARINELLI, M. & DILEONE, R. J. 2006. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, 51, 801-810.
- JEONG, J. E., RHEE, J. K., KIM, T. M., KWAK, S. M., BANG, S. H., CHO, H., CHEON, Y. H., MIN, J. A., YOO, G. S., KIM, K., CHOI, J. S., CHOI, S. W. & KIM, D. J. 2017. The association between the nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene (CHRNA4) rs1044396 and Internet gaming disorder in Korean male adults. *PLoS One*, 12, e0188358.
- JOE, K. H., KIM, Y. K., KIM, T. S., ROH, S. W., CHOI, S. W., KIM, Y. B., LEE, H. J. & KIM, D. J. 2007. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 31, 1833-1838.

- KARDEFELT-WINTHER, D. 2014. Meeting the unique challenges of assessing internet gaming disorder. *Addiction*, 109, 1568-70.
- KARDEFELT-WINTHER, D. 2017. Conceptualizing Internet use disorders: Addiction or coping process? *Psychiatry Clin Neurosci*, 71, 459-466.
- KARDEFELT-WINTHER, D., HEEREN, A., SCHIMMENTI, A., VAN ROOIJ, A., MAURAGE, P., CARRAS, M., EDMAN, J., BLASZCZYNSKI, A., KHAZAAL, Y. & BILLIEUX, J. 2017. How can we conceptualize behavioural addiction without pathologizing common behaviours? *Addiction*, 112, 1709-1715.
- KAREGE, F., SCHWALD, M. & CISSE, M. 2002. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*, 328, 261-4.
- KIEFER, F., JAHN, H., JASCHINSKI, M., HOLZBACH, R., WOLF, K., NABER, D. & WIEDEMANN, K. 2001a. Leptin: a modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry*, 49, 782-7.
- KIEFER, F., JAHN, H., KELLNER, M., NABER, D. & WIEDEMANN, K. 2001b. Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 509-10.
- KIEFER, F., JAHN, H., OTTE, C., DEMIRALAY, C., WOLF, K. & WIEDEMANN, K. 2005. Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 545-551.
- KOOB, G. F. 2013a. Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front Psychiatry*, 4, 72.
- KOOB, G. F. 2013b. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr Top Behav Neurosci*, 13, 3-30.
- KOOB, G. F. & VOLKOW, N. D. 2010. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35, 217-238.
- KOOB, G. F. & VOLKOW, N. D. 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3, 760-773.
- KUBEY, R. W., LAVIN, M. J. & BARROWS, J. R. 2001. Internet use and collegiate academic performance decrements: Early findings. *Journal of Communication*, 51, 366-382.
- KUSS, D. J. & GRIFFITHS, M. D. 2012. Internet and gaming addiction: a systematic literature review of neuroimaging studies. *Brain Sci*, 2, 347-74.
- LANG, U. E., HELLWEG, R., SEIFERT, F., SCHUBERT, F. & GALLINAT, J. 2007. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry*, 62, 530-5.
- LEE, B. C., CHOI, I. G., KIM, Y. K., HAM, B. J., YANG, B. H., ROH, S., CHOI, J., LEE, J. S., OH, D. Y. & CHAI, Y. G. 2009. Relation between plasma brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the male patients with alcohol dependence (vol 43, pg 265, 2009). *Alcohol*, 43, 592-592.
- LEE, Y. S., HAN, D. H., YANG, K. C., DANIELS, M. A., NA, C., KEE, B. S. & RENSHAW, P. F. 2008. Depression like characteristics of 5HTTLPR polymorphism and temperament in excessive internet users. *J Affect Disord*, 109, 165-9.
- LENZ, B., SCHOPP, E., MULLER, C. P., BLEICH, S., HILLEMACHER, T. & KORNHUBER, J. 2012. Association of V89L SRD5A2 polymorphism with craving and serum leptin levels in male alcohol addicts. *Psychopharmacology (Berl)*, 224, 421-9.
- LIU, L., YAO, Y. W., LI, C. R., ZHANG, J. T., XIA, C. C., LAN, J., MA, S. S., ZHOU, N. & FANG, X. Y. 2018. The Comorbidity Between Internet Gaming Disorder and Depression: Interrelationship and Neural Mechanisms. *Front Psychiatry*, 9, 154.
- LIU, T. C., DESAI, R. A., KRISHNAN-SARIN, S., CAVALLO, D. A. & POTENZA, M. N. 2011. Problematic Internet Use and Health in Adolescents: Data From a High School Survey in Connecticut. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 836-845.
- LOGRIP, M. L., JANAK, P. H. & RON, D. 2009. Escalating ethanol intake is associated with altered corticostriatal BDNF expression. *Journal of Neurochemistry*, 109, 1459-1468.
- MARINELLI, M. & PIAZZA, P. V. 2002. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *European Journal of Neuroscience*, 16, 387-394.
- MARTINEZ, D., GIL, R., SLIFSTEIN, M., HWANG, D. R., HUANG, Y., PEREZ, A., KEGELES, L., TALBOT, P., EVANS, S., KRYSTAL, J., LARUELLE, M. & ABI-DARGHAM, A. 2005. Alcohol dependence is

- associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry*, 58, 779-86.
- MARTINOTTI, G., MONTEMITRO, C., BARONI, G., ANDREOLI, S., ALIMONTI, F., DI NICOLA, M., TONIONI, F., LEGGIO, L., DI GIANNANTONIO, M. & JANIRI, L. 2017. Relationship between craving and plasma leptin concentrations in patients with cocaine addiction. *Psychoneuroendocrinology*, 85, 35-41.
- MONTAG, C., BLASZKIEWICZ, K., SARIYSKA, R., LACHMANN, B., ANDONE, I., TREDAFILOV, B., EIBES, M. & MARKOWETZ, A. 2015. Smartphone usage in the 21st century: who is active on WhatsApp? *BMC Res Notes*, 8, 331.
- MORAHAN-MARTIN, J. & SCHUMACHER, P. 2000. Incidence and correlates of pathological Internet use among college students. *Computers in Human Behavior*, 16, 13-29.
- NAUTIYAL, K. M., OKUDA, M., HEN, R. & BLANCO, C. 2017. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1394, 106-127.
- NAWATA, Y., KITAICHI, K. & YAMAMOTO, T. 2012. Increases of CRF in the amygdala are responsible for reinstatement of methamphetamine-seeking behavior induced by footshock. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 101, 297-302.
- ORZACK, M. H. & ORZACK, D. S. 1999. Treatment of computer addicts with complex co-morbid psychiatric disorders. *Cyberpsychol Behav*, 2, 465-73.
- PALMITER, R. D. 2007. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci*, 30, 375-81.
- PAVRI-GARCIA, V. 2005. Inventing the internet. *Annals of Science*, 62, 124-125.
- PELLEYMOUNTER, M. A., CULLEN, M. J., BAKER, M. B., HECHT, R., WINTERS, D., BOONE, T. & COLLINS, F. 1995. Effects of the Obese Gene-Product on Body-Weight Regulation in Ob/Ob Mice. *Science*, 269, 540-543.
- PIERCE, R. C. & BARI, A. A. 2001. The role of neurotrophic factors in psychostimulant-induced behavioral and neuronal plasticity. *Rev Neurosci*, 12, 95-110.
- PLOTSKY, P. M., OTTO, S. & SUTTON, S. 1987. Neurotransmitter modulation of corticotropin releasing factor secretion into the hypophysial-portal circulation. *Life Sci*, 41, 1311-7.
- PU, L., LIU, Q. S. & POO, M. M. 2006. BDNF-dependent synaptic sensitization in midbrain dopamine neurons after cocaine withdrawal. *Nat Neurosci*, 9, 605-7.
- REUTER, J., RAEDLER, T., ROSE, M., HAND, I., GLASCHER, J. & BUCHEL, C. 2005. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, 8, 147-148.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18, 247-91.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. 2008. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363, 3137-46.
- RUMPF, H.-J., KIEFER F. 2011. DSM-5: Removal of the Distinction between Dependence and Abuse and the Opening for Behavioural Addiction. *Sucht*, 57, 45-48.
- RUMPF, H. J., ACHAB, S., BILLIEUX, J., BOWDEN-JONES, H., CARRAGHER, N., DEMETROVICS, Z., HIGUCHI, S., KING, D. L., MANN, K., POTENZA, M., SAUNDERS, J. B., ABBOTT, M., AMBEKAR, A., ARICAK, O. T., ASSANANGKORNCHAI, S., BAHAR, N., BORGES, G., BRAND, M., CHAN, E. M., CHUNG, T., DEREVENSKY, J., KASHEF, A. E., FARRELL, M., FINEBERG, N. A., GANDIN, C., GENTILE, D. A., GRIFFITHS, M. D., GOUDRIAAN, A. E., GRALL-BRONNEC, M., HAO, W., HODGINS, D. C., IP, P., KIRALY, O., LEE, H. K., KUSS, D., LEMMENS, J. S., LONG, J., LOPEZ-FERNANDEZ, O., MIHARA, S., PETRY, N. M., PONTES, H. M., RAHIMI-MOVAGHAR, A., REHBEIN, F., REHM, J., SCAFATO, E., SHARMA, M., SPRITZER, D., STEIN, D. J., TAM, P., WEINSTEIN, A., WITTCHEN, H. U., WOLFLING, K., ZULLINO, D. & POZNYAK, V. 2018. Including gaming disorder in the ICD-11: The need to do so from a clinical and public health perspective. *J Behav Addict*, 7, 556-561.
- RUSSO, S. J., MAZEI-ROBISON, M. S., ABLES, J. L. & NESTLER, E. J. 2009. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 73-82.
- SARIYSKA, R., REUTER, M., BEY, K., SHA, P., LI, M., CHEN, Y. F., LIU, W. Y., ZHU, Y. K., LI, C. B., SUAREZ-RIVILLAS, A., FELDMANN, M., HELLMANN, M., KEIPER, J., MARKETT, S., YOUNG, K. S. &

- MONTAG, C. 2014. Self-esteem, personality and Internet Addiction: A cross-cultural comparison study. *Personality and Individual Differences*, 61-62, 28-33.
- SARTORIUS, A., HELLWEG, R., LITZKE, J., VOGT, M., DORMANN, C., VOLLMAYR, B., DANKER-HOPFE, H. & GASS, P. 2009. Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry*, 42, 270-6.
- SHAHOUZEHI, B., SHOKOOHI, M. & NAJAFIPOUR, H. 2013. The Effect of Opium Addiction on Serum Adiponectin and Leptin Levels in Male Subjects: A Case Control Study from Kerman Coronary Artery Disease Risk Factors Study (Kercadr). *Excli Journal*, 12, 916-923.
- SHAPIRA, N. A., GOLDSMITH, T. D., KECK, P. E., KHOSLA, U. M. & MCELROY, S. L. 2000. Psychiatric features of individuals with problematic internet use. *Journal of Affective Disorders*, 57, 267-272.
- SHEK, D. T., TANG, V. M. & LO, C. Y. 2008. Internet addiction in Chinese adolescents in Hong Kong: assessment, profiles, and psychosocial correlates. *ScientificWorldJournal*, 8, 776-87.
- SHMULEWITZ, D., GREENE, E. R. & HASIN, D. 2015. Commonalities and Differences Across Substance Use Disorders: Phenomenological and Epidemiological Aspects. *Alcohol Clin Exp Res*, 39, 1878-900.
- SIGERSON, L., LI, A. Y., CHEUNG, M. W., LUK, J. W. & CHENG, C. 2017. Psychometric properties of the Chinese Internet Gaming Disorder Scale. *Addict Behav*, 74, 20-26.
- SLUTSKE, W. S., EISEN, S., TRUE, W. R., LYONS, M. J., GOLDBERG, J. & TSUANG, M. 2000. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry*, 57, 666-673.
- STARCEVIC, V. 2013. Is Internet addiction a useful concept? *Aust N Z J Psychiatry*, 47, 16-9.
- STARCEVIC, V. & BERLE, D. 2013. Cyberchondria: towards a better understanding of excessive health-related Internet use. *Expert Rev Neurother*, 13, 205-13.
- STATISTISCHES BUNDESAMT. 2017. *Informations- und Kommunikationstechnologien (IKT)* [Online]. www.destatis.de. [Accessed 18.11.2018].
- TAVARES, H., ZILBERMAN, M. L., HODGINS, D. C. & EL-GUEBALY, N. 2005. Comparison of craving between pathological gamblers and alcoholics. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 29, 1427-1431.
- TAYLOR, G. J., PARKER, J. D. & BAGBY, R. M. 1990. A preliminary investigation of alexithymia in men with psychoactive substance dependence. *Am J Psychiatry*, 147, 1228-30.
- TONIONI, F., D'ALESSANDRIS, L., LAI, C., MARTINELLI, D., CORVINO, S., VASALE, M., FANELLA, F., ACETO, P. & BRIA, P. 2012. Internet addiction: hours spent online, behaviors and psychological symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*, 34, 80-7.
- TORRES-RODRIGUEZ, A., GRIFFITHS, M. D., CARBONELL, X. & OBERST, U. 2018. Internet gaming disorder in adolescence: Psychological characteristics of a clinical sample. *J Behav Addict*, 7, 707-718.
- VAN ROOIJ, A. J., FERGUSON, C. J., COLDER CARRAS, M., KARDEFELT-WINTHER, D., SHI, J., AARSETH, E., BEAN, A. M., BERGMARK, K. H., BRUS, A., COULSON, M., DELEUZE, J., DULLUR, P., DUNKELS, E., EDMAN, J., ELSON, M., ETCHHELLS, P. J., FISKAALI, A., GRANIC, I., JANSZ, J., KARLSEN, F., KAYE, L. K., KIRSH, B., LIEBEROTH, A., MARKEY, P., MILLS, K. L., NIELSEN, R. K. L., ORBEN, A., POULSEN, A., PRAUSE, N., PRAX, P., QUANDT, T., SCHIMMENTI, A., STARCEVIC, V., STUTMAN, G., TURNER, N. E., VAN LOOY, J. & PRZYBYLSKI, A. K. 2018. A weak scientific basis for gaming disorder: Let us err on the side of caution. *J Behav Addict*, 7, 1-9.
- VAN ROOIJ, A. J. & KARDEFELT-WINTHER, D. 2017. Lost in the chaos: Flawed literature should not generate new disorders. *J Behav Addict*, 6, 128-132.
- VINK, J. M., VAN BEIJSTERVELDT, T. C. E. M., HUPPERTZ, C., BARTELS, M. & BOOMSMA, D. I. 2016. Heritability of compulsive Internet use in adolescents. *Addiction Biology*, 21, 460-468.
- VINSON, G. P. & BRENNAN, C. H. 2013. Addiction and the adrenal cortex. *Endocrine Connections*, 2.
- VON DER GOLTZ, C., KOOPMANN, A., DINTER, C., RICHTER, A., ROCKENBACH, C., GROSSHANS, M., NAKOVICS, H., WIEDEMANN, K., MANN, K., WINTERER, G. & KIEFER, F. 2010. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: a link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 570-7.

- WANG, C. Y., WU, Y. C., SU, C. H., LIN, P. C., KO, C. H. & YEN, J. Y. 2017. Association between Internet gaming disorder and generalized anxiety disorder. *J Behav Addict*, 6, 564-571.
- WANG, H. R., CHO, H. & KIM, D. J. 2018. Prevalence and correlates of comorbid depression in a nonclinical online sample with DSM-5 internet gaming disorder. *J Affect Disord*, 226, 1-5.
- WEINSTEIN, A. & LEJOYEUX, M. 2010. Internet addiction or excessive internet use. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 36, 277-83.
- WEINSTEIN, A. M. 2017. An Update Overview on Brain Imaging Studies of Internet Gaming Disorder. *Front Psychiatry*, 8, 185.
- WHO 1994. *World Health Organization, Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10*, Huber, Bern.
- WHO. 2018. *World Health Organization, International classification of diseases ICD-11* [Online]. <https://icd.who.int/>. [Accessed 18.11.2018].
- WRASE, J., SCHLAGENHAUF, F., KIENAST, T., WUSTENBERG, T., BERMPOHL, F., KAHNT, T., BECK, A., STROHLE, A., JUCKEL, G., KNUTSON, B. & HEINZ, A. 2007. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*, 35, 787-94.
- YEE, N. 2006. Motivations for play in online games. *Cyberpsychology & Behavior*, 9, 772-775.
- YEHUDA, R., TEICHER, M. H., TRESTMAN, R. L., LEVENGOOD, R. A. & SIEVER, L. J. 1996. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: A chronobiological analysis. *Biological Psychiatry*, 40, 79-88.
- YOUNG, K. S. 1998a. *Caught in the Net*, New York, John Wiley & Sons.
- YOUNG, K. S. 1998b. Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychology and Behavior: the Impact of the Internet, Multimedia and Virtual Reality on Behavior and Society*, 237-244.
- YOUNG, K. S. 2015. Video gaming: recreation or addiction? . *Psychiatric Times Addiction and Substance Abuse Special Report*. UBM Medica Network.
- YOUNG, K. S. 2017. The evolution of Internet addiction. *Addictive Behaviors*, 64, 229-230.
- YOUNG, K. S. 2018. Understanding Internet addiction disorder 20 years later. *Journal of Behavioral Addictions*, 7, 8-8.
- YOUNG, K. S. & BRAND, M. 2017. Merging Theoretical Models and Therapy Approaches in the Context of Internet Gaming Disorder: A Personal Perspective. *Frontiers in Psychology*, 8.
- ZADRA, S., BISCHOF, G., BESSER, B., BISCHOF, A., MEYER, C., JOHN, U. & RUMPF, H. J. 2016. The association between Internet addiction and personality disorders in a general population-based sample. *J Behav Addict*, 5, 691-699.
- ZHOU, Y., LITVIN, Y., PIRAS, A. P., PFAFF, D. W. & KREEK, M. J. 2011. Persistent Increase in Hypothalamic Arginine Vasopressin Gene Expression During Protracted Withdrawal from Chronic Escalating-Dose Cocaine in Rodents. *Neuropsychopharmacology*, 36, 2062-2075.

Danksagung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

10.01.2019

Datum

Unterschrift